

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)Date d'expédition (jour/mois/année)
19 janvier 2001 (19.01.01)Référence du dossier du déposant ou du mandataire
BET 00/0692Demande internationale no
PCT/FR00/02088

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

JACOBSON, Claude
Cabinet Lavoix
2, place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cedex 09
FRANCE

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)
20 juillet 2000 (20.07.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

 le déposant l'inventeur le mandataire le représentant commun

Nom et adresse

IMEDEX BIOMATERIAUX
Zone Industrielle les Troques
F-69630 Chaponost
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de télécopieur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

 la personne le nom l'adresse la nationalité le domicile

Nom et adresse

IMEDEX BIOMATERIAUX
116, avenue du Formans
F-01600 Trevoux
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de télécopieur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

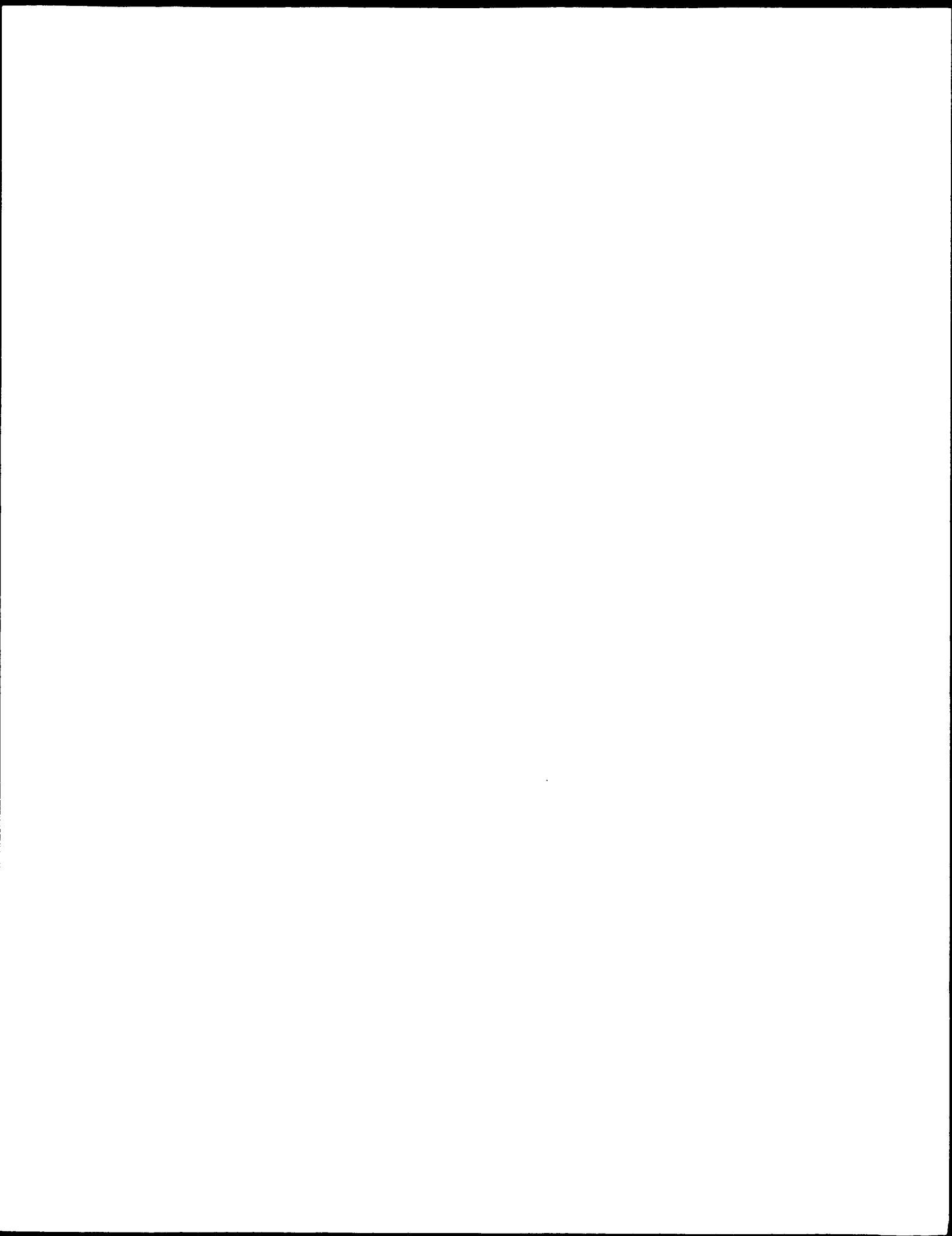
 à l'office récepteur aux offices désignés concernés à l'administration chargée de la recherche internationale aux offices élus concernés à l'administration chargée de l'examen préliminaire international autre destinataire:Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Philippe Bécamel

no de téléphone (41-22) 338.83.38



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0692	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/02088	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20/07/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 21/07/1999
Déposant IMEDEX BIOMATERIAUX		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuillets.
 Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et à la teneur suivante:

MOUSSE PROTEIQUE ADHESIVE A USAGE CHIRURGICAL ET/OU THERAPEUTIQUE

5. En ce qui concerne l'abrév.
 le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

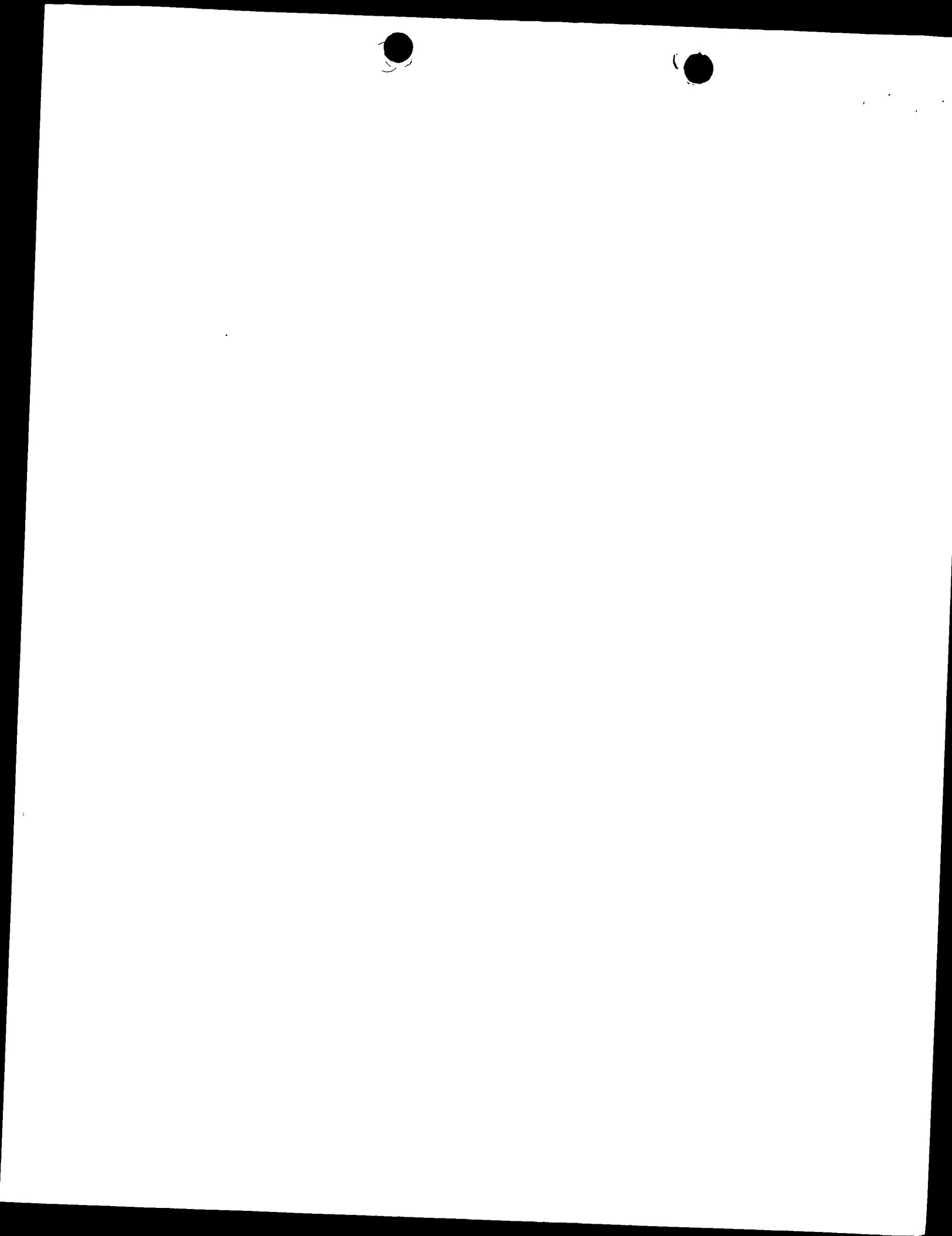
6. La figure des dessins à publier avec l'abrév. est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02088

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L24/04 A61L15/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61L C08J C09J A61F B32B A61K A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 442 655 A (STROETMANN MICHAEL) 17 avril 1984 (1984-04-17) colonne 2, ligne 54 - colonne 3, ligne 16 colonne 5, ligne 17 - ligne 36 colonne 10, ligne 45 - ligne 51 colonne 12, ligne 20 - ligne 34 ---	1-3, 7, 8, 10, 14-21, 25, 31-39, 43-45, 53, 54
X	US 2 584 082 A (FOSTER D. SNELL INC.) 29 janvier 1952 (1952-01-29) colonne 1, ligne 29 - ligne 51 colonne 2, ligne 3 - ligne 14 colonne 3, ligne 25 - ligne 29 ---	1-3, 15, 19-21, 32, 33, 44
	-/-	

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après celle date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

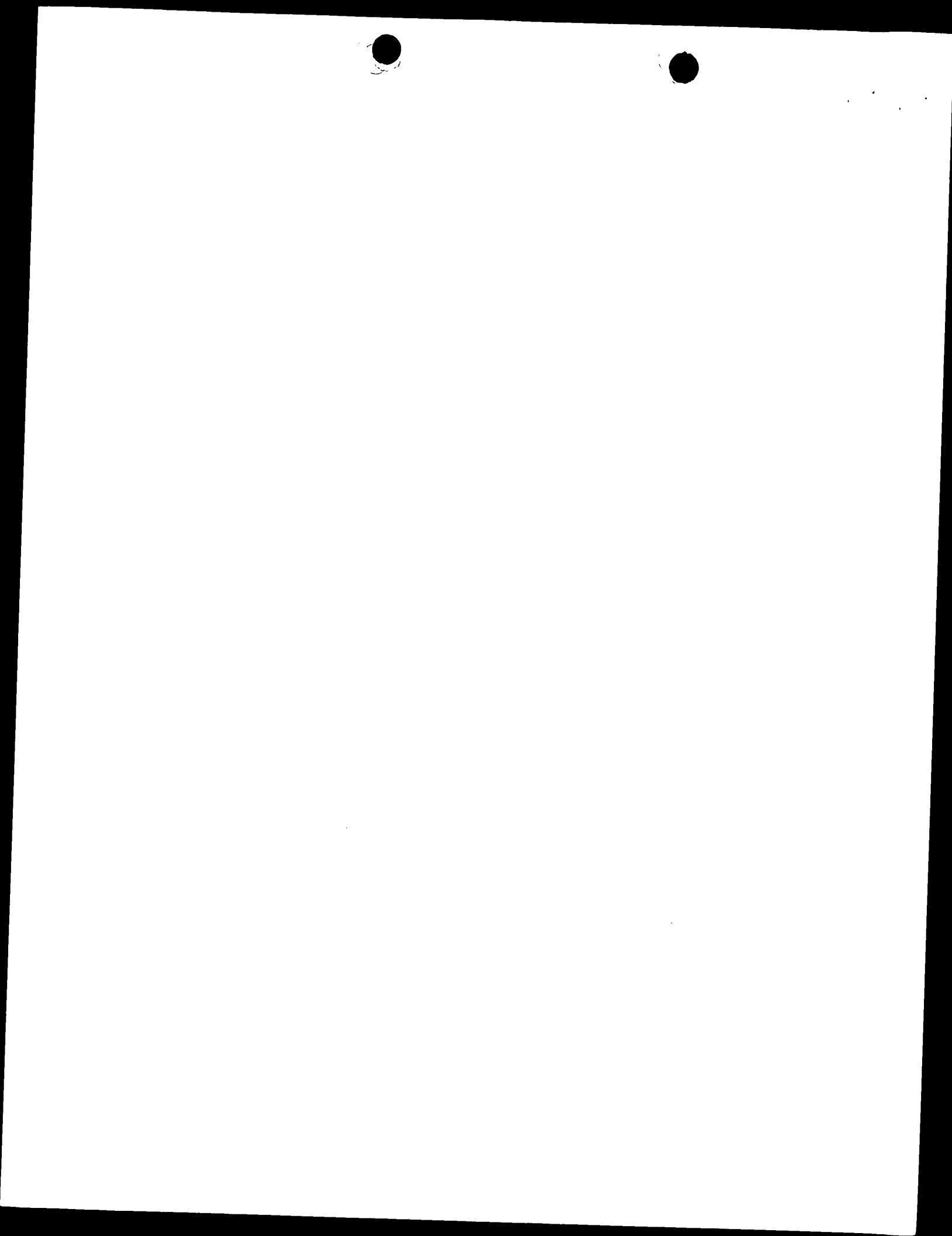
28 novembre 2000

05/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 800 nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Menidjel, R

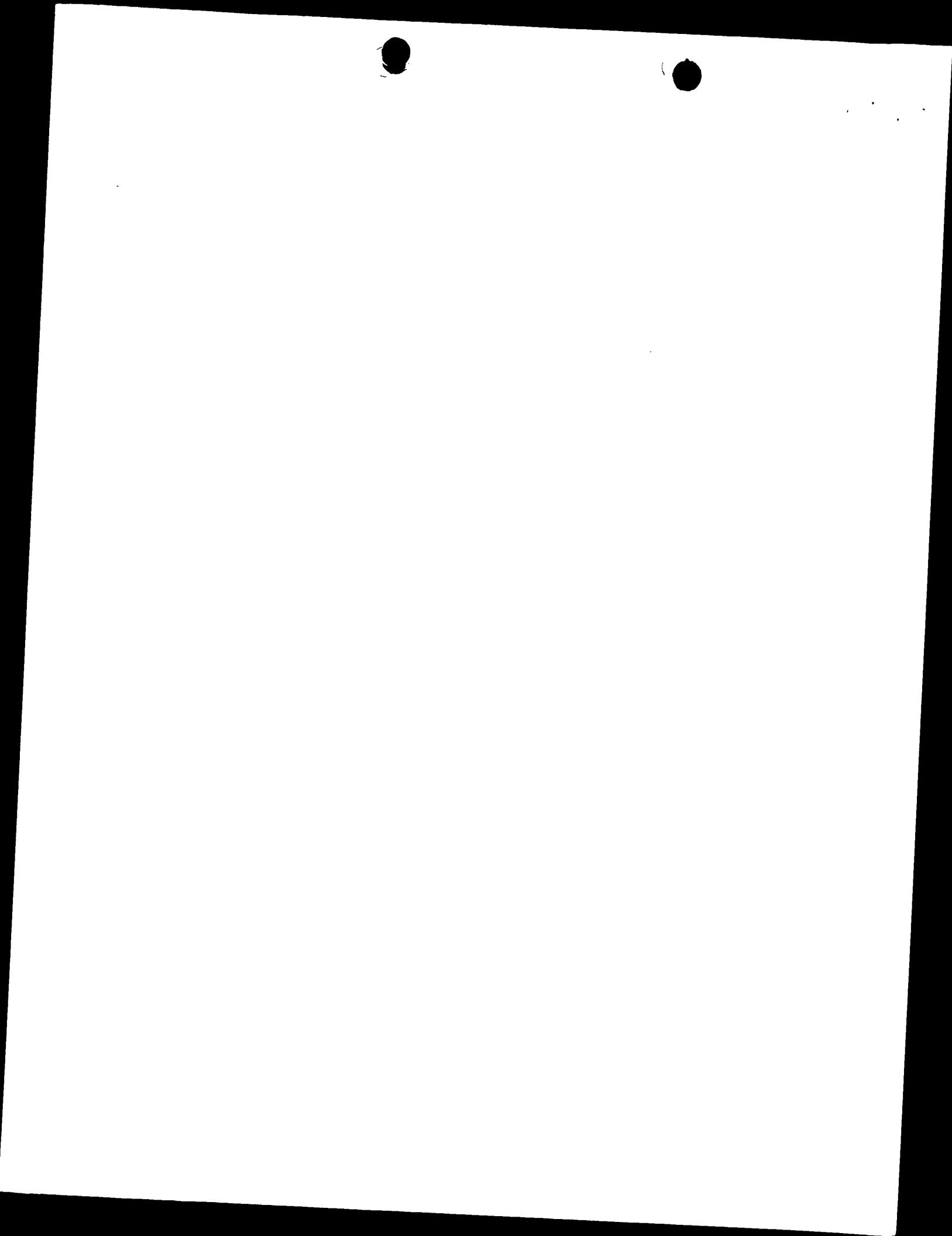


RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 00/02088

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		no. des revendications visées
Catégorie		
X	EP 0 747 420 A (ALBANY INT RESEARCH) 11 décembre 1996 (1996-12-11) page 2, ligne 57 -page 3, ligne 32 page 4, ligne 6 - ligne 22 page 4, ligne 53 -page 5, ligne 4 ---	1-4, 7, 8, 10, 15, 17
X	CH 674 804 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 31 juillet 1990 (1990-07-31) abrégé page 3, ligne 45 -page 4, ligne 5 revendications 1-8 ---	1-3, 19, 20, 32, 44
X	US 4 612 332 A (BOCK JAN ET AL) 16 septembre 1986 (1986-09-16) --- abrégé colonne 2, ligne 9 - ligne 23 colonne 2, ligne 42 - ligne 68 ---	1, 15, 16, 19, 32-37, 41-45
A	FR 2 754 268 A (DEV DES UTILISATIONS DU COLLAG) 10 avril 1998 (1998-04-10) cité dans la demande --- page 6, ligne 1 -page 7, ligne 13 page 8, ligne 15 -page 9, ligne 31 page 14, ligne 14 - ligne 31 page 16, ligne 3 - ligne 11 ---	1-14, 17-31, 40, 44-47, 53, 54
A	WO 98 02098 A (BAXTER INT) 22 janvier 1998 (1998-01-22) abrégé page 5, ligne 4 -page 6, ligne 20 page 10, ligne 3 - ligne 30 figures 1-4 ---	44-53



Demande Internationale No. PCT/FR 00 A2088

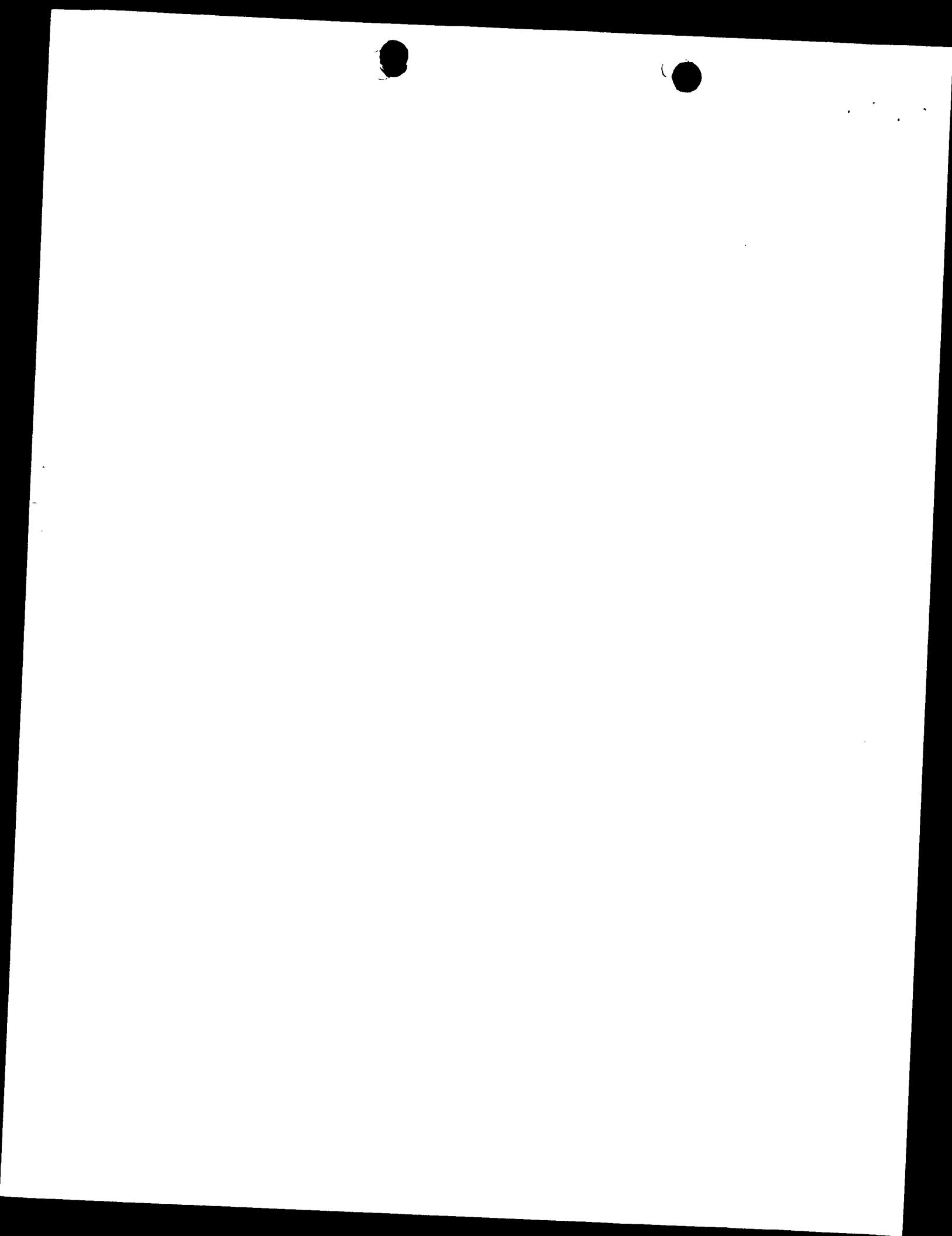
SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.1

Bien que les revendications 1,54 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.

Suite du cadre I.1

Règle 39.1(iv) PCT - Méthode de traitement chirurgical du corps humain ou animal



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 00/02088Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche
(suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°^s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

2. Les revendications n°^s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. Les revendications n°^s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

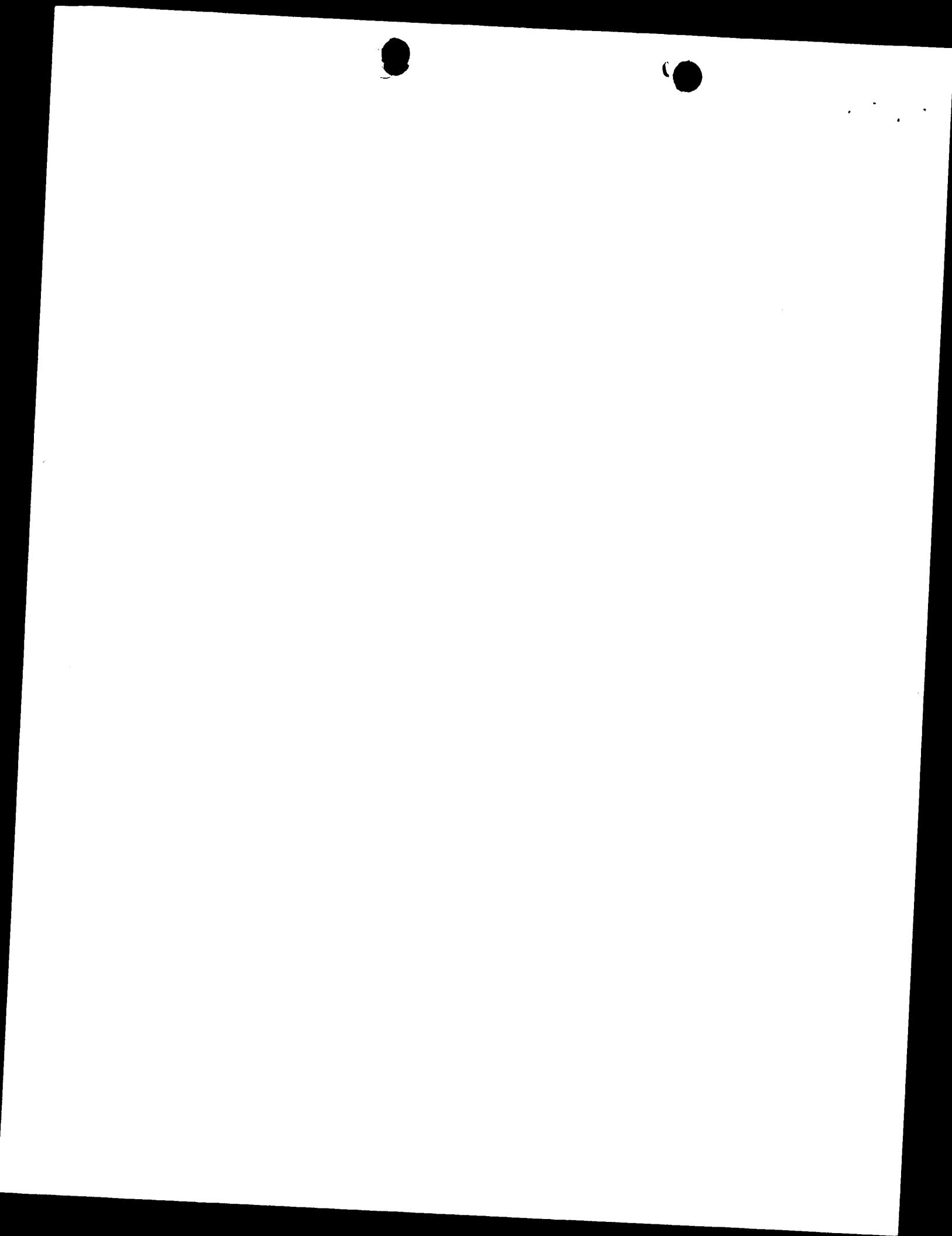
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°^s

4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°^s

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



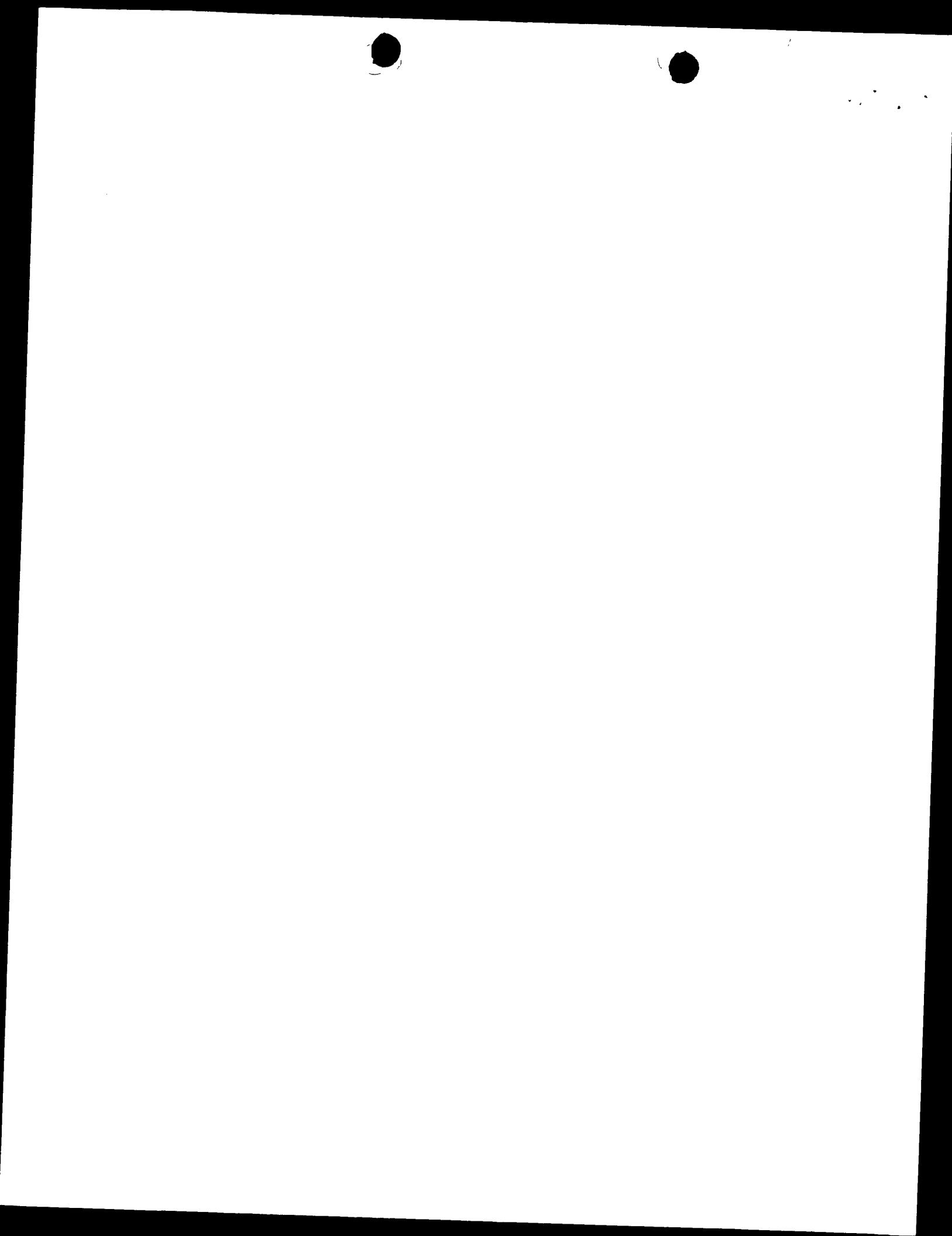
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/02088

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4442655 A	17-04-1984	EP 0068149 A JP 61178927 A AT 20824 T AT 13810 T DE 3171072 D DE 3175003 D EP 0068047 A EP 0068048 A JP 1018054 B JP 58038216 A JP 1018055 B JP 58038217 A JP 58036545 A JP 61039824 B US 4427650 A US 4427651 A	05-01-1983 11-08-1986 15-08-1986 15-07-1985 25-07-1985 28-08-1986 05-01-1983 05-01-1983 03-04-1989 05-03-1983 03-04-1989 05-03-1983 03-03-1983 05-09-1986 24-01-1984 24-01-1984
US 2584082 A	29-01-1952	AUCUN	
EP 0747420 A	11-12-1996	AU 708720 B AU 3174195 A BR 9505035 A CA 2164253 A CN 1137540 A FI 953789 A JP 8337674 A NO 953115 A US 5851461 A	12-08-1999 19-12-1996 21-10-1997 08-12-1996 11-12-1996 08-12-1996 24-12-1996 09-12-1996 22-12-1998
CH 674804 A	31-07-1990	AUCUN	
US 4612332 A	16-09-1986	AUCUN	
FR 2754268 A	10-04-1998	FR 2754267 A AU 721494 B AU 4626997 A BR 9706817 A CA 2236306 A EP 0862468 A WO 9815299 A JP 2000503883 T	10-04-1998 06-07-2000 05-05-1998 23-03-1999 16-04-1998 09-09-1998 16-04-1998 04-04-2000
WO 9802098 A	22-01-1998	AU 3720097 A EP 0917444 A	09-02-1998 26-05-1999



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RR. 5.2.2001

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

Destinataire CABINET LAVOIX A l'att. de JACOBSON, C. 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 Paris Cedex 09 FRANCE	REÇU LE 05 DEC. 2000 Cabinet LAVOIX
--	---

1865

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

9909467

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0692	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande Internationale n° PCT/FR 00/ 02088	Date du dépôt International (jour/mois/année) 20/07/2000
Déposant IMEDEX BIOMATERIAUX	

1. Il est notifié au déposant que le rapport de recherche Internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande Internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche Internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau International de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2. Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche Internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2(a), est transmise ci-joint.

3. En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tandis que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

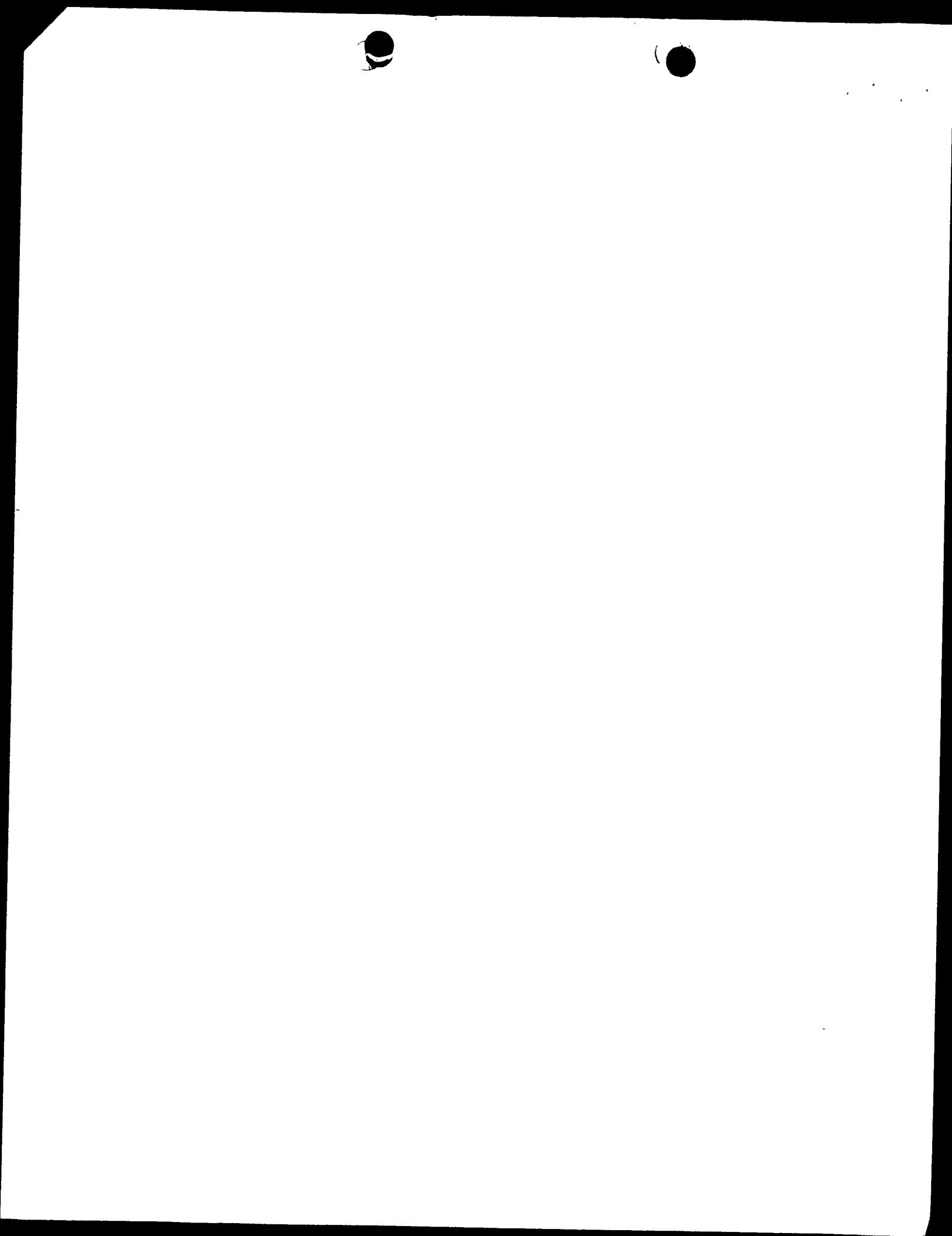
4. Mesure(s) consécutive(s) : Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande Internationale sera publiée par le Bureau International. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau International une déclaration de retrait de la demande Internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication Internationale.

Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire internationale s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire Internationale ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche Internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5810 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Jaap Hurenkamp
--	--



NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui préminent. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du dépôsant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le dépôsant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le dépôsant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou à une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiés que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'au Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renumeroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumerotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

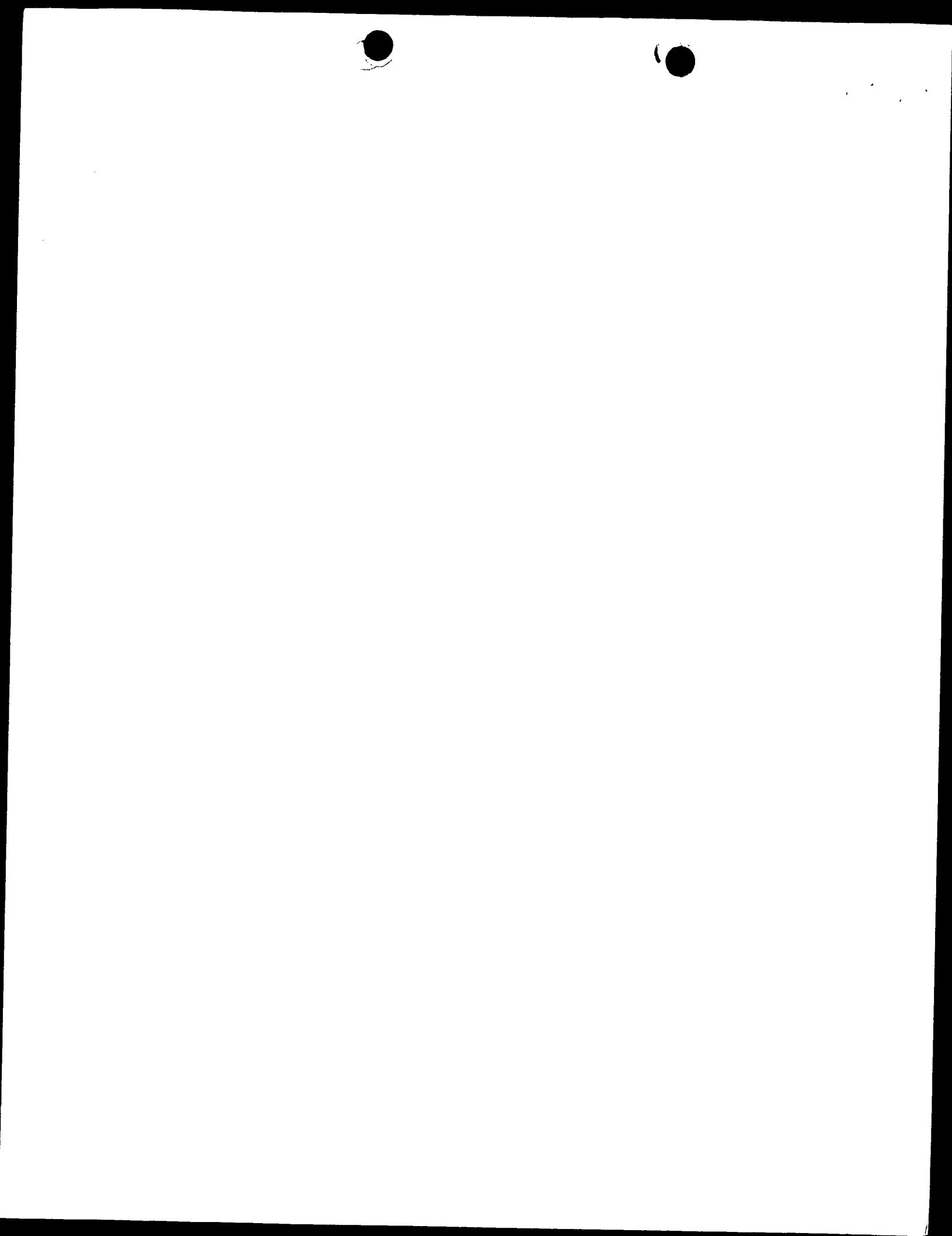
Quels documents doivent/pouvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du dépôsant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.



NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 48.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)".

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

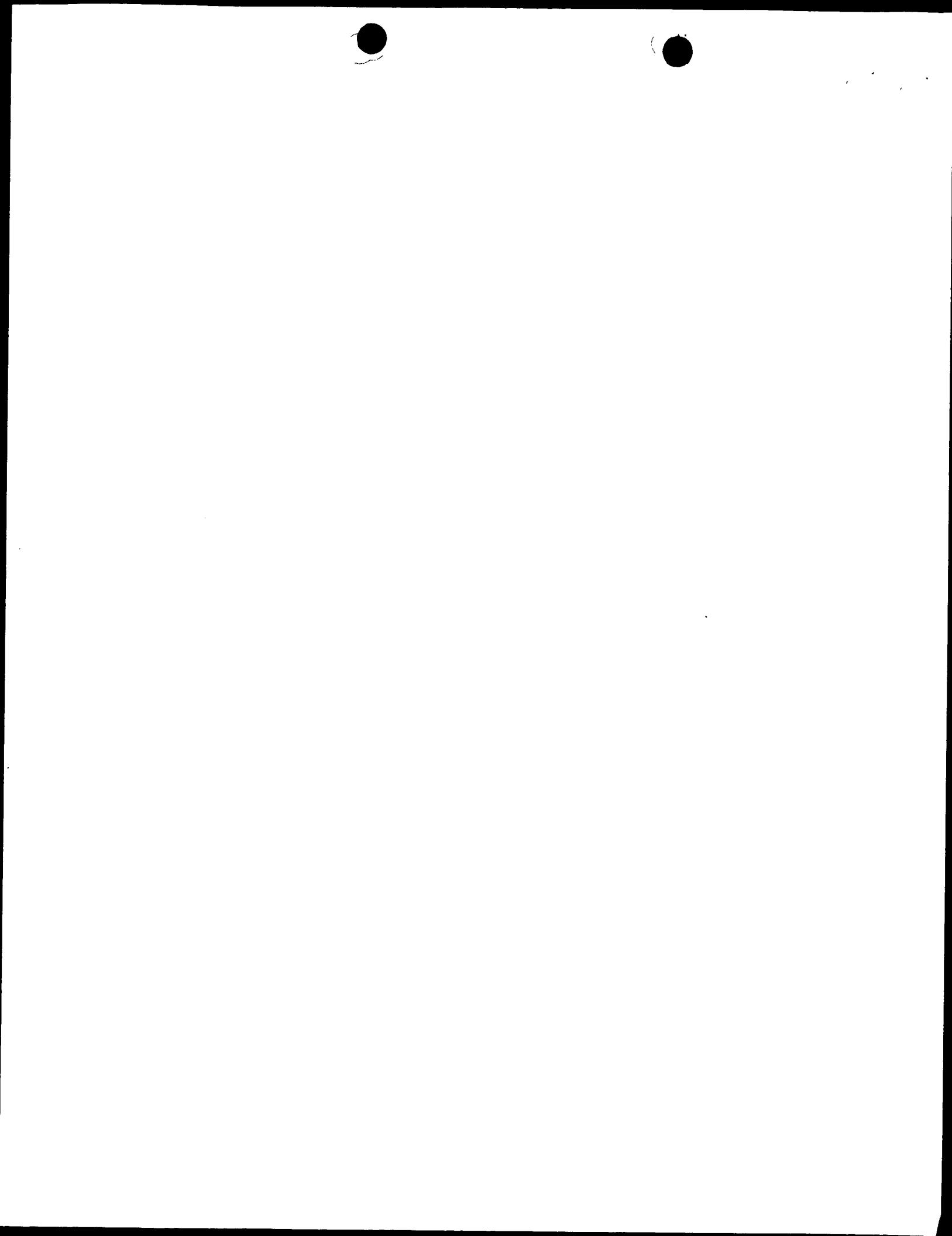
Consequence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Consequence au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élu, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.



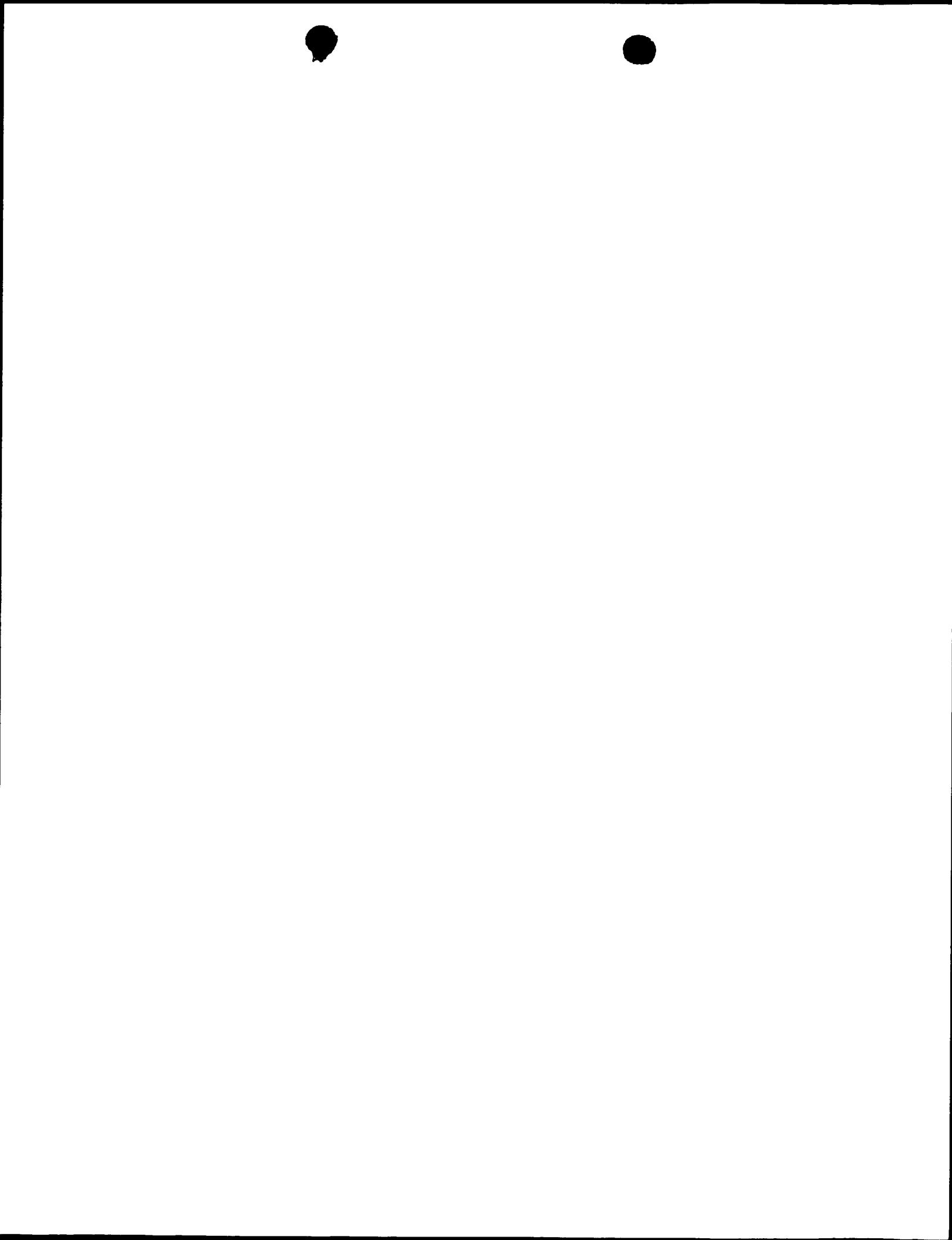
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02088

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4442655	A 17-04-1984	EP 0068149 A		05-01-1983
		JP 61178927 A		11-08-1986
		AT 20824 T		15-08-1986
		AT 13810 T		15-07-1985
		DE 3171072 D		25-07-1985
		DE 3175003 D		28-08-1986
		EP 0068047 A		05-01-1983
		EP 0068048 A		05-01-1983
		JP 1018054 B		03-04-1989
		JP 58038216 A		05-03-1983
		JP 1018055 B		03-04-1989
		JP 58038217 A		05-03-1983
		JP 58036545 A		03-03-1983
		JP 61039824 B		05-09-1986
		US 4427650 A		24-01-1984
		US 4427651 A		24-01-1984
US 2584082	A 29-01-1952	NONE		
EP 0747420	A 11-12-1996	AU 708720 B		12-08-1999
		AU 3174195 A		19-12-1996
		BR 9505035 A		21-10-1997
		CA 2164253 A		08-12-1996
		CN 1137540 A		11-12-1996
		FI 953789 A		08-12-1996
		JP 8337674 A		24-12-1996
		NO 953115 A		09-12-1996
		US 5851461 A		22-12-1998
CH 674804	A 31-07-1990	NONE		
US 4612332	A 16-09-1986	NONE		
FR 2754268	A 10-04-1998	FR 2754267 A		10-04-1998
		AU 721494 B		06-07-2000
		AU 4626997 A		05-05-1998
		BR 9706817 A		23-03-1999
		CA 2236306 A		16-04-1998
		EP 0862468 A		09-09-1998
		WO 9815299 A		16-04-1998
		JP 2000503883 T		04-04-2000
WO 9802098	A 22-01-1998	AU 3720097 A		09-02-1998
		EP 0917444 A		26-05-1999



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/05443 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: A61L 24/04, 15/42

(74) Mandataire: JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02088

(22) Date de dépôt international: 20 juillet 2000 (20.07.2000)

(25) Langue de dépôt:
français

(26) Langue de publication:
français

(30) Données relatives à la priorité:
99/09467 21 juillet 1999 (21.07.1999) FR
99/09461 21 juillet 1999 (21.07.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
IMEDEX BIOMATERIAUX [FR/FR]; Zone Industrielle
les Troques, F-69630 Chaponost (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): TAYOT, Jean-Louis [FR/FR]; 1, rue des Greffières, F-69890 La Tour de Salvagny (FR). BAYON, Yves [FR/FR]; 81, rue Alexandre Boutin, F-69100 Villeurbanne (FR). GRAVAGNA, Philippe [FR/FR]; 23, Grande Rue, F-69540 Irigny (FR). DUBOIS, Michel, Marie [FR/FR]; 34, chemin du Signal, F-69110 Ste Foy près Lyon (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

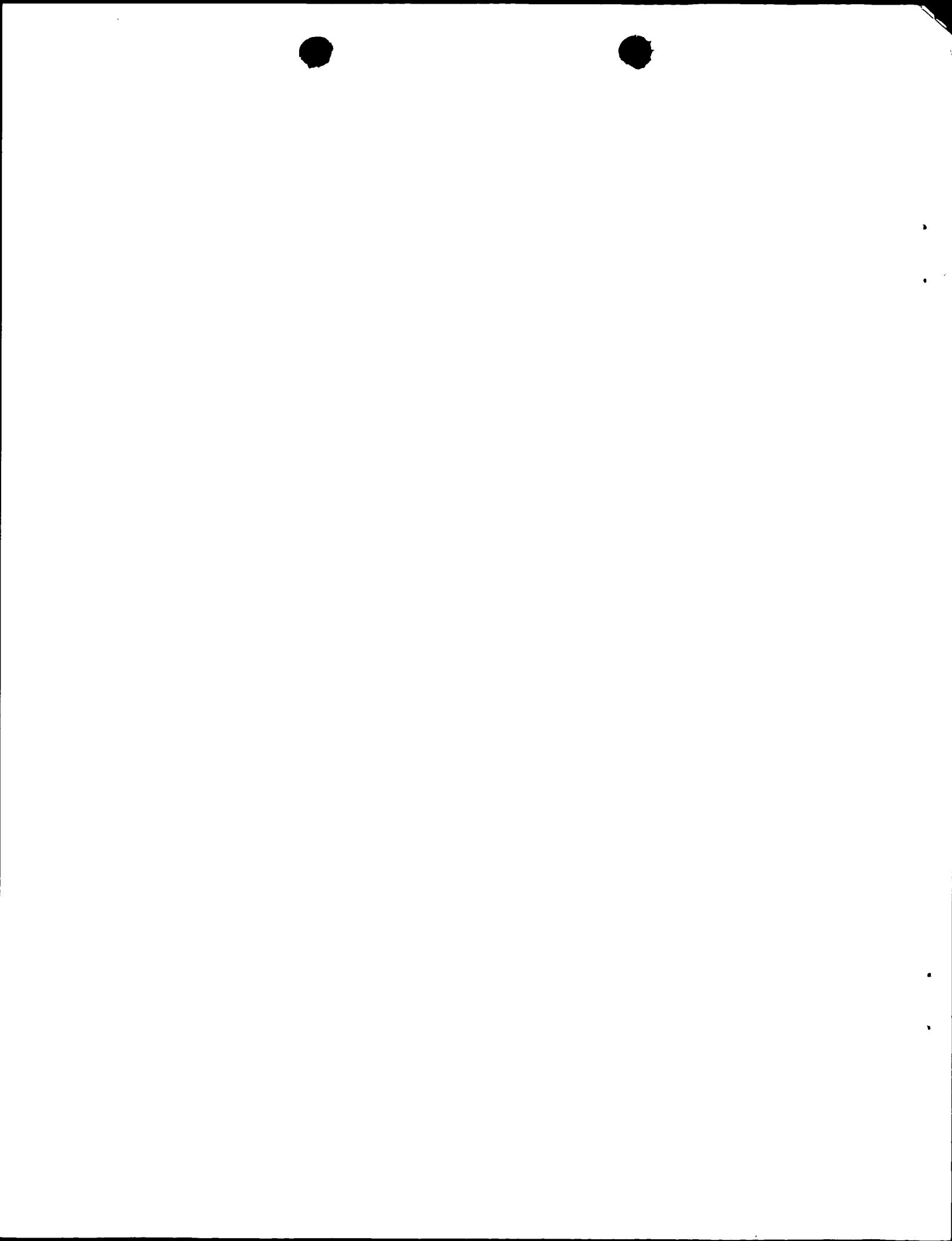
(54) Title: ADHESIVE PROTEIN FOAM FOR SURGICAL AND/OR THERAPEUTIC USES

(54) Titre: MOUSSE PROTEIQUE ADHESIVE A USAGE CHIRURGICAL ET/OU THERAPEUTIQUE

(57) Abstract: The invention concerns a fluid adhesive protein foam, which is biocompatible, biologically absorbable and non-toxic, for surgical and/or therapeutic use, in particular for protecting/healing tissue wounds and for binding together biological tissues or to an implanted biological material. It comprises a fluid adhesive protein matrix, which is biocompatible, biologically absorbable and non-toxic, containing a gas or a mixture of biocompatible and non-toxic gases. The invention also concerns a method and a kit for preparing such a foam.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une mousse protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique, à usage chirurgical et/ou thérapeutique, notamment pour la protection/cicatrisation de plaies tissulaires et pour la liaison de tissus biologiques entre eux ou à un biomatériau implanté. Elle comprend une matrice protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique renfermant un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques. L'invention fournit également un procédé et un kit pour la préparation d'une telle mousse.

WO 01/05443 A1



MOUSSE PROTEIQUE ADHESIVE A USAGE CHIRURGICAL ET/OU THERAPEUTIQUE

La présente invention se situe dans le domaine des adhésifs biologiques, biodégradables et non toxiques destinés à un usage chirurgical et/ou thérapeutique.

D'une manière plus précise, la présente invention est relative à une 5 mousse protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique, à usage chirurgical et/ou thérapeutique.

Elle est également relative à une telle mousse renfermant des substances bioactives libérables en un site déterminé.

L'invention concerne par ailleurs un procédé pour l'obtention d'une 10 telle mousse adhésive, ainsi qu'un kit pour sa préparation.

Elle concerne encore l'utilisation de la mousse adhésive en chirurgie et/ou à des fins thérapeutiques, notamment pour la protection de plaies et la liaison de tissus biologiques entre eux ou à un biomatériau implanté.

15

On connaît des colles biologiques pouvant adhérer aux tissus ou les fixer entre eux, en quelques minutes, sans utiliser des agrafes ou des sutures. Ces colles s'éliminent, en général après la cicatrisation de la plaie, par biodégradation, résorption ou par simple détachement sous 20 forme de croûtes.

Différentes technologies ont été développées pour la formulation d'adhésifs tissulaires. Certains d'entre eux sont d'origine synthétique comme les colles à base de cyanoacrylates (2-butyl-cyanoacrylate, 2-octylcyanoacrylate) ou de polymères synthétiques et d'autres contiennent 25 des matériaux biologiques comme le collagène ou la fibrine.

D'une manière générale, les adhésifs synthétiques sont utilisés pour l'étanchement de vaisseaux ou des poumons ainsi que pour « coller » les bords d'incisions cutanées. Les dérivés biologiques adhésifs tels que le collagène et la fibrine possèdent en outre des propriétés 30 hémostatiques et agissent également en contrôlant les saignements.

Les colles cyanoacrylates se dégradent en formant des produits toxiques, même si les colles récemment développées sont moins nocives.

Elles conduisent à des produits cassant après polymérisation sur le site d'application. Elles restent en place 7 à 10 jours et sont éliminées par 5 simple détachement, après cicatrisation. Leur temps de polymérisation est peu modulable, inférieur à 1 minute, et ne permet pas une utilisation souple de ces colles. Elles peuvent aussi facilement couler et, par suite, coller des tissus adjacents au site souhaité.

FOCAL (US 5,844,016) a décrit des adhésifs synthétiques reposant 10 sur la polymérisation photochimique d'hydrogel de polyéthylène glycol (PEG). Leur procédé d'utilisation n'est pas pratique. En effet, ils impliquent une application en plusieurs étapes, sur le site opératoire, de la solution contenant l'initiateur photochimique (Eosine Y), de la solution de monomère (dérivé de PEG et d'acrylate) pouvant renfermer une 15 substance biologiquement active, puis l'irradiation avec de la lumière jusqu'à obtenir un gel solide transparent et adhérent, après 40 à 60 secondes. Ce type d'adhésif nécessite ainsi l'application de plusieurs solutions qui, en raison de leur fluidité, peuvent facilement se répandre sur des sites adjacents au site cible.

20 Ces adhésifs ont aussi été décrits pour la délivrance ciblée de substances biologiquement actives (Vascular endothelial growth factor [VEGF], endothelial cell growth factor [ECGF], basic fibroblast growth factor [bFGF], bone morphogenic protein [BMP] ...) contenues dans leur réseau microparticulaire (FOCAL US 5 879 713).

25 BARD (WO 97/42986) a décrit un adhésif similaire à celui de FOCAL précité, pour lequel la polymérisation est induite par les u.v.

COHESION TECHNOLOGIES (US 5,874,500 ; US 5,744,545 ; US 5,550,187) a également décrit des colles liquides à base de PEG activé (ex. PEG comportant des groupes succinimidyles et maléimidyles) qui 30 polymérisent après une simple application sur le site cible d'application, en un temps variable. Ces colles sont potentiellement toxiques et présentent l'inconvénient d'être fluides empêchant une application précise sur le site d'intervention.

CRYOLIFE a développé un autre type d'adhésif, à base d'un mélange d'albumine bovine et de glutaraldéhyde. Outre les effets toxiques connus de cet agent réticulant et du caractère antigénique de l'albumine bovine, cet adhésif présente également les problèmes de fluidité précités.

5 Les colles de fibrine, mélange de fibrinogène concentré et de thrombine, créent une matrice de fibrine qui est lentement dégradée par le système fibrinolytique endogène. Avant polymérisation, elles sont très fluides et, peuvent facilement couler, même si leur temps de réaction est ajustable en jouant sur la quantité totale de thrombine. Elles peuvent 10 libérer des substances biologiques actives (ex. Zarge et coll., J. Surg. Res., 1997, 67, 4-8 ; Greisler et coll., Surgery, 1992, 112, 244-255 ; Gray et coll., Surg. Forum, 1993, 44, 394-396 ; Clinica, 1999, 848, 18).

Des dispositifs associant les colles de fibrine à des liposomes ont aussi été décrits (US 5,651,982).

15 Les colles de fibrines peuvent être vaporisées sur le site d'application, à l'aide d'un spray, et former un film de coagulum écumeux (US 5,607,694 ; WO 97/33646).

Des dispositifs complexes associant une protéine polymère de synthèse à un agent de réticulation ont été proposés comme adhésifs 20 biologiques (US 5,817,303).

Enfin, plusieurs adhésifs à base de collagène ou de gélatine ont été décrits dans la littérature. Très tôt, la gélatine a été associée au résorcinol et au formaldéhyde ou au glutaraldéhyde pour conduire à un adhésif présentant également des propriétés hémostatiques (Tatooles et coll., 25 Surgery, 1966, 60, 857-861 ; Braunwald et coll., Surgery, 1966, 59, 1024-1030 ; Guilmet et coll., J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1979, 77, 516-521). Avec ce type d'adhésif, il y a néanmoins un risque de relargage de formaldéhyde ou de glutaraldéhyde à l'origine de réactions toxiques, entraînant des nécroses tissulaires, ou des réactions moins sévères, 30 conduisant à une mauvaise cicatrisation ou à son ralentissement.

Dans certaines formulations, le collagène est étroitement associé à de la thrombine (CoStasis de Cohesion technol. et Flo-Seal de Fusion).

Pour des applications en chirurgie, il peut être également modifié chimiquement avec des agents d'acylation ou de sulfonation pour que le collagène, ainsi transformé, puisse polymériser sur le site d'application, en présence ou non d'un initiateur (US 5,874,537 ; WO 97/42986).

5 Un adhésif obtenu à partir de collagène chauffé et, comme agent de réticulation, un polyaldéhyde macromoléculaire biodégradable a également été décrit (FR 2,754,267 ; FR 2,754,268).

Les colles à usage chirurgical et/ou thérapeutique, décrites dans la littérature, se présentent essentiellement sous forme liquide.

10 Un matériau lyophilisé non injectable, comprenant les éléments de la colle de fibrine (thrombine et fibrinogène) a été décrit (US 4 442 655). Un gaz inerte est éventuellement introduit dans la solution aqueuse réactive fibrinogène / thrombine pour alléger le matériau qui a un rôle hémostatique ou de support pour la délivrance de substances 15 cicatrisantes et est principalement destiné au nettoyage des plaies. Un autre matériau lyophilisé non injectable comprenant entre autres les éléments de la colle de fibrine et du collagène a également été décrit dans la littérature, comme un hémostatique efficace et un adhésif (Nishida et coll., Geka Shinryo [Surgical Diagnosis Treatment], 1994, 36, 1449-1459 ; 20 Ochiai et coll., Sanpujinka no Jissai [Obstetric and Gynecologic Practice], 1995, 44, 253-262 ; Schelling et coll., Ann. Surg., 1987, 205, 432-435 ; Shimamura et coll., The Clinical Report, 1994, 28, 2994-2507).

25 Certains adhésifs ont également été proposés sous forme de spray pour permettre une application plus homogène et plus discrète sur une surface importante. Cependant, l'utilisation de spray présente des inconvénients dont :

30 i) l'apport de quantités non négligeables de dioxyde de carbone ou d'autres gaz, entraînant des risques de surpression dangereuse et pouvant se révéler toxique pour des applications en chirurgie non invasive,

ii) le déplacement important du mélange adhésif sur le site de dépôt par le gaz propulseur de l'applicateur,

iii) le développement d'un applicateur spécial pour spray, augmentant sensiblement le prix de revient du dispositif adhésif et pouvant nécessiter un environnement plus complexe, notamment à cause de la connexion du dispositif à une source de gaz propulseur.

5 On connaît par ailleurs des mousses protéiques rigides obtenues par introduction d'un gaz (air) dans une solution de protéines puis séchage de la masse mousseuse à haute température, pour des panneaux de mousse isolants thermiques (US 2 584 082).

10 Une mousse, résultant de l'agitation d'une solution de protéines en présence d'air ou autre gaz inerte a également été incorporée dans des crèmes cosmétiques (CH 674 804).

15 On connaît encore des mousses de polysaccharides obtenues par mélange sous cisaillement après introduction d'un gaz dans la solution de polysaccharides, applicables par pulvérisation pour la cicatrisation de plaies ou comme barrière anti-adhérences post-opératoires (EP 747 420).

Aucune propriété adhésive sur des plaies ou des organes n'a été décrite pour ces mousses.

20 L'invention a pour objectif de fournir un adhésif ne présentant pas les inconvénients majeurs évoqués précédemment, en particulier, risques de toxicité, difficultés d'application notamment dues à la fluidité, à une application en plusieurs étapes et au temps de réactivité des composants, emploi de gaz propulseurs (spray), etc...

25 L'invention a ainsi pour objectif de fournir un adhésif qui soit fluide et éventuellement injectable, biocompatible, biorésorbable et non toxique, adapté à un usage chirurgical et / ou thérapeutique, stable dans le temps et pouvant être conservé dans des conditions relativement simples.

30 L'invention a aussi pour objectif de fournir un tel adhésif pour la liaison de tissus biologiques, y compris des tissus vivants, entre eux ou avec un biomatériau implanté ou encore pour le comblement de cavités tissulaires ou la protection de plaies tissulaires.

L'invention a également pour objectif de fournir un tel adhésif sous forme prête à l'emploi, d'utilisation simple et pratique, notamment injectable à l'aide de cathéters ou canules.

Un autre objectif de l'invention est de fournir un adhésif dont la structure facilite la colonisation tissulaire.

Un autre objectif est de fournir un adhésif dont la biodégradabilité est contrôlable dans le temps, après application.

5 Un autre objectif de l'invention est de fournir un adhésif pouvant contenir des substances biologiquement actives.

La présente invention a par ailleurs pour objectif de procurer un procédé pour la préparation d'un tel adhésif, qui soit facile à mettre en oeuvre et sans danger pour l'organisme receveur.

10 L'invention a en outre pour objectif de fournir des kits permettant une préparation simple et rapide d'un tel adhésif.

15 Ces objectifs ainsi que d'autres qui ressortiront de la description donnée ci-après, sont atteints à l'aide d'une mousse protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique, à usage chirurgical et/ou thérapeutique, notamment pour la liaison de tissus biologiques entre eux ou à un biomatériau implanté et la protection / cicatrisation de plaies tissulaires, caractérisée en ce qu'elle comprend une matrice adhésive protéique fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique renfermant un gaz ou un mélange de gaz biocompatible et non toxique.

20 L'invention a également pour objet un procédé pour la préparation d'une mousse adhésive telle que précitée, caractérisé en ce qu'il comprend le fait de mélanger extemporanément, de manière homogène, un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques avec un matériau fluide de matrice protéique adhésive biocompatible, biorésorbable et non toxique, ou avec un des constituants de base d'un tel matériau.

25 L'invention a aussi pour objet un kit pour la préparation d'une telle mousse adhésive, caractérisé en ce qu'il comprend des constituants pour former une matrice protéique fluide adhésive biocompatible, biorésorbable et non toxique, un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques, et des moyens pour mélanger extemporanément lesdits

constituants pour former la matrice adhésive et ledit gaz ou mélange de gaz.

Les inventeurs ont mis en évidence, de manière surprenante, que l'on pouvait préparer des mousses fluides et adhésives, en incorporant 5 extemporanément un gaz ou un mélange de gaz dans des 'colles' biologiques, pour obtenir des mousses protéiques prêtes à l'emploi, applicables notamment par injection, en utilisant différents dispositifs, tels que des canules ou des cathéters.

Les inventeurs ont mis en évidence, de manière tout à fait 10 surprenante, la possibilité d'obtenir une mousse protéique adhésive biocompatible, biorésorbable et non toxique, fluide et injectable, adaptée à un usage chirurgical et/ou thérapeutique, à partir d'un composé protéique soit sous forme solubilisée en milieu aqueux, soit sous forme solide, notamment lyophilisé ou séché par un solvant volatil.

15 Les inventeurs ont montré, de manière tout à fait inattendue, que de telles mousses présentent des propriétés adhésives, notamment sur des tissus biologiques, y compris des tissus vivants, comparables aux 'colles' biologiques sous forme liquide, tout en étant plus élastiques et sont parfaitement tolérées par l'organisme receveur. Elles peuvent conserver 20 leurs propriétés adhésives jusqu'à leur complète dégradation.

Ils ont également découvert que de telles mousses présentent des caractéristiques imprévues de colonisation rapide et efficace par des cellules de l'organisme receveur.

25 Ils ont également découvert, de manière tout autant imprévue, que de telles mousses adhésives pouvaient être appliquées avec une grande précision sur des tissus biologiques, pour leur liaison entre eux ou à un biomatériau implanté présentant des fonctions réactives vis-à-vis de la matrice adhésive, sans connaître les problèmes de coulure, habituellement rencontrés avec les colles biologiques liquides ou les 30 risques de dispersion des colles par les gaz propulseurs des spray. Les dépôts de ces mousses adhésives sur les tissus sont en outre plus faciles à visualiser grâce à leur texture microporeuse particulière et à leur

opacité, caractères se différenciant très sensiblement des colles liquides habituelles et des tissus humains ou animaux.

Ils ont également montré que certaines formulations de ces mousses perdent leur caractère 'collant' sur leur surface externe, après 5 polymérisation des agents adhésifs, permettant une application sélective et précise de ces mousses sur les tissus cibles sans coller des tissus non désirés.

Ils ont également découvert que l'on peut facilement incorporer à ces mousses adhésives des substances biologiquement actives, 10 éventuellement associées à un véhicule les protégeant au moins partiellement de modifications chimiques, potentiellement causées par les agents de polymérisation.

La présente invention va être décrite plus en détail ci-après.

Selon l'invention, par « matrice protéique adhésive », on entend un 15 réseau formé d'un ou plusieurs composants protéiques présentant des propriétés adhésives et qui sont non toxiques, biocompatibles et biodégradables, ledit réseau renfermant un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques.

Les propriétés adhésives de la matrice sont généralement acquises 20 par un processus de polymérisation et/ou de réticulation de son ou ses constituants de base, de préférence, initié par un ou plusieurs agent(s) de polymérisation/réticulation fourni(s) avant la formation de la mousse.

Par « non toxique », on entend tout produit dont la toxicité est suffisamment faible pour permettre une utilisation en chirurgie et/ou en 25 thérapeutique du corps humain ou animal, quel que soit le site d'application, en satisfaisant aux critères et normes imposés par la législation.

Par « biodégradable », on entend tout composant susceptible de disparaître par dégradation progressive (métabolisation).

30 La matrice adhésive peut correspondre, du point de vue de sa composition chimique, aux adhésifs et colles biologiques connus.

Elle peut ainsi consister ou comprendre un composé protéique (constituant de base), au moins partiellement polymérisé/réticulé qui est

non toxique, biocompatible et biodégradable et qui possède des propriétés adhésives.

Le terme « composé protéique » désigne une protéine ou un mélange de protéines, éventuellement chimiquement modifiées, 5 notamment par méthylation ou succinylation.

L'invention s'étend ainsi aux matrices adhésives obtenues à partir d'une composition comprenant, d'une part, un composé protéique (constituant de base) polymérisable/réticulable, potentiellement adhésif et, d'autre part, un agent de polymérisation/réticulation, par leur mélange 10 extemporané avant utilisation.

Conformément à l'invention, par « composé protéique polymérisable/réticulable potentiellement adhésif », on entend tout composé protéique tel que défini précédemment capable de développer, en présence d'eau, des propriétés adhésives par polymérisation et/ou 15 réticulation sous l'effet d'un agent de polymérisation/réticulation.

Selon l'invention, l'agent de polymérisation/réticulation peut comprendre un composé ou un mélange de composés compatible avec le composé protéique polymérisable/réticulable pour provoquer la polymérisation/réticulation de celui-ci par un mélange extemporané, 20 généralement en quelques minutes.

Le composé protéique est mis en œuvre soit sous forme solubilisée en milieu aqueux, soit sous forme solide notamment de poudre ou de fibres.

L'agent de polymérisation/réticulation peut également être mis en 25 œuvre sous forme solubilisée en milieu aqueux ou sous forme pulvérulente, de préférence lyophilisée.

Les protéines mises en œuvre aux fins de l'invention sont choisies de préférence parmi le collagène, la gélatine, l'albumine, l'élastine et le fibrinogène, et plus préférentiellement parmi le collagène et l'albumine. Le 30 collagène est tout particulièrement préféré.

Le collagène utilisé aux fins de l'invention peut être indifféremment d'origine humaine ou animale, ou obtenu par des moyens de

recombinaison génétique. Il peut s'agir de collagène de type I, III, IV ou V, ou encore de leur mélange en toute proportion.

Il peut s'agir de collagène natif, c'est-à-dire qui a conservé sa structure hélicoïdale d'origine, éventuellement chimiquement modifié par 5 méthylation, par succinylation ou toute autre méthode connue, notamment pour le rendre plus soluble à pH physiologique, ou encore traité pour éliminer les télopeptides, notamment par digestion à la pepsine.

On peut utiliser également du collagène constitué majoritairement de chaînes α dont le poids moléculaire est voisin de 100 kDa, non 10 hydrolysé. Dans ce cas, la structure hélicoïdale du collagène est dénaturée, au moins partiellement, par exemple par un chauffage modéré, en présence d'eau, notamment à une température comprise entre 40 et 15 70°C, dans des conditions douces de manière à éviter la dégradation par coupure hydrolytique de la gélatine ainsi formée, généralement moins de 10% des chaînes collagéniques ayant un poids moléculaire inférieur à 100 kDa.

Une telle gélatine est appelée ci-après « collagène chauffé », pour la distinguer de la gélatine du commerce qui peut également être utilisée aux fins de l'invention mais de manière non préférée.

20 Le collagène natif ou le collagène chauffé décrits précédemment est mis en œuvre soit sous forme de fibres ou poudre sèche soit sous forme de solution aqueuse à une concentration comprise entre 1 et 5%, de préférence entre 2,5 et 4% en poids pour le collagène natif, entre 4 et 20% de préférence entre 5 et 16% en poids pour le collagène chauffé.

25 Le pH des solutions de collagène natif ou de collagène chauffé est de préférence neutre, plus préférentiellement compris entre 6 et 8.

30 Lorsque la matrice adhésive est obtenue à partir d'albumine, on l'utilise de préférence sous forme de poudre sèche soit sous forme d'une solution aqueuse à une concentration comprise entre 20 et 50% en poids, de préférence 40 à 50 %.

Dans le cas du fibrinogène, on utilise de préférence une poudre ou une solution aqueuse à une concentration comprise entre 10 et 20 %.

Conformément à la présente invention, l'agent de réticulation peut être choisi parmi des polymères réactifs naturels ou synthétiques, de préférence de poids moléculaire supérieur à 1000, tels que des polyaldéhydes macromoléculaires, des polymères hydrophiles, dont la diffusion ultérieure à partir de la colle est gênée par le poids moléculaire important, empêchant une toxicité directe immédiate.

Par « polymères réactifs », on entend des polymères capables de réagir avec les composés protéiques tels que définis précédemment, en particulier vis-à-vis de fonctions amine ou sulfhydryle qu'ils peuvent contenir.

Les polyaldéhydes macromoléculaires qui peuvent être mis en œuvre selon l'invention comprennent des polyaldéhydes biodégradables d'origine naturelle, c'est-à-dire tout composé présentant plusieurs fonctions aldéhydiques dérivées d'un polymère naturel biodégradable.

Les polyaldéhydes peuvent être utilisés seuls ou en mélange, le terme « polyaldéhyde » utilisé ici désignant indifféremment un composé seul ou un mélange de plusieurs de ces composés.

Ces polyaldéhydes macromoléculaires peuvent être préparés par oxydation de polysaccharides ou de mucopolysaccharides notamment avec de l'acide périodique ou l'un de ses sels selon un procédé connu en soi.

Parmi les polysaccharides ou mucopolysaccharides convenant à la réalisation de l'invention, on peut citer l'amidon, le dextrane, l'agarose, la cellulose, la chitine, le chitosane, l'acide alginique, les glycosaminoglycans, l'acide hyaluronique, et la chondroïtine sulfate ou leurs dérivés. L'amidon, le dextrane ou l'acide hyaluronique sont préférés, l'amidon étant tout particulièrement préféré.

Le polyaldéhyde peut être obtenu en ajoutant à la solution de polysaccharide ou mucopolysaccharide, une solution d'acide périodique ou l'un de ses sels jusqu'à l'obtention d'une concentration finale comprise entre 0,01 et 1 M, de préférence entre 0,25 et 0,5 M. L'étape d'oxydation peut être opérée sur des solutions, des gels ou des suspensions de polysaccharide(s).

La préparation de polysaccharide oxydé peut ensuite être soumise à des dialyses, diafiltrations, filtrations, ultrafiltrations, dans le but d'éliminer les produits de la réaction d'oxydation et des réactifs ainsi que des dérivés iodés formés pendant la réaction, ou en excès.

5 Avant utilisation, le polysaccharide ou mucopolysaccharide oxydé est conservé de préférence en solution acide, au pH qu'il acquiert spontanément, à une concentration comprise entre 0,5 et 20 % en poids, de préférence entre 1 et 10 %.

10 La solution est stable à l'abri de l'air et est conservée de préférence entre +1°C et +25°C.

Dans une variante, le polysaccharide ou mucopolysaccharide oxydé peut être sous forme lyophilisée acide, la redissolution du lyophilisat pouvant se faire en eau ou avec le tampon physiologique nécessaire.

15 Les polymères hydrophiles utiles aux fins de l'invention présentent de préférence un poids moléculaire de 1000 à 15000 Da, de préférence entre 2000 et 5000. Ils comprennent, par exemple, les dérivés de poly(éthylène) glycol (PEG), les poly(oxyéthylène), les poly(méthylène glycol), les poly(triméthylène glycol), les poly(vinylpyrrolidone), les dérivés du PEG étant les plus préférés. Ils peuvent être linéaires ou ramifiés, mais 20 ne sont pas fortement réticulés. Les polymères en bloc poly(oxyéthylène)-poly(oxypropylène) ayant éventuellement un noyau éthylène diamine (polymère à 4 fins de chaînes) peuvent également convenir.

25 Les polymères hydrophiles sont « activés » pour réagir sélectivement avec les amines et les thiols des protéines. En fin de chaînes des polymères, on trouve une structure semblable à : -chaîne du polymère-liant-GP (Groupe partant) pour les polymères réagissant avec les amines ou -chaînes du polymère-GRT (Groupe réactif vis-à-vis des thiols) pour les polymères réagissant avec les thiols.

30 Le liant peut être sélectionné parmi des groupes consistant en un carbonate $-C(O)-$, en un monoester $-R-CH_2-C(O)-$ ou un diester $-C(O)-O-(CH_2)_n-O-C(O)-$, le GP peut être un dérivé succinimidyle, maléimidyle, phtalimidyle, imidazolyle, nitrophényle, trésyle ..., le dérivé succinimidyle étant le plus préféré. Enfin, les GTR peuvent être choisis

parmi les dérivés vinylsulfone, iodoacétamide, maléimide et orthopyridyle-disulfure.

Ces polymères hydrophiles sont synthétisés suivant des méthodes connues de l'Homme de l'art.

5 Ils peuvent être conservés sous forme déshydratée, conditionnés en seringues.

Pour l'obtention de la matrice adhésive selon un premier mode de réalisation, les composés protéiques précités, notamment le collagène, le collagène chauffé ou l'albumine peuvent être en solution aqueuse. Ils sont 10 mélangés extemporanément à l'agent de polymérisation/réticulation, dans des conditions telles que la polymérisation/réticulation desdits composés protéiques puisse se faire en un temps de préférence inférieur à 5 minutes.

Selon un deuxième mode de réalisation pour l'obtention de la 15 matrice adhésive, les composés protéiques précités, notamment le collagène, le collagène chauffé ou l'albumine peuvent être sous forme solide, notamment de poudre sèche éventuellement stérilisée, par exemple dans une première seringue. Dans ce mode de réalisation, on préfère prévoir une étape supplémentaire pour solubiliser la poudre avant 20 introduction de l'agent de polymérisation / réticulation. On peut alors utiliser une deuxième seringue contenant une solution aqueuse tamponnée. L'une au moins des deux seringues est associée à des moyens de chauffage pour permettre le réchauffement du mélange à une température de 37 à 50°C.

25 La mise en solution du composé protéique est effectuée par des transferts successifs du contenu des deux seringues de l'une dans l'autre, en utilisant au mieux la possibilité de réchauffage qui facilite la solubilisation rapide du composé protéique.

30 Lorsque le mélange est en suspension aqueuse homogène, il est alors possible d'introduire l'agent de réticulation pour continuer la préparation et l'application de la mousse protéique adhésive comme dans le premier mode de réalisation.

Dans les deux modes de réalisation, que le composé protéique soit en solution préformée ou en poudre sèche, il est préférable de partir de préparations stériles pour les applications chirurgicales.

Cette stérilité peut être obtenue à partir du moment où la matière 5 première est stérilisée par filtration, en travaillant ensuite dans un environnement stérile (locaux stériles spéciaux, équipements préstérilisés et en atmosphère isolée).

Il est toutefois avantageux de pouvoir simplifier les conditions 10 opératoires et d'en diminuer la complexité et le coût en adoptant un procédé validé de stérilisation finale. Une telle stérilisation peut être obtenue par irradiation gamma ou bêta de préférence lorsque la solution ou la poudre protéique a été préalablement additionnée d'un agent piégeur de radicaux libres, "radioprotecteur" tel qu'un sucre ou un polysaccharide, notamment l'amidon à une concentration voisine de 1 %.

15 Le temps de polymérisation/réticulation peut être contrôlé selon les constituants mis en œuvre pour l'obtention de la matrice adhésive, d'une manière connue en soi.

Selon un mode de réalisation de l'invention, la matrice adhésive est 20 obtenue à partir du mélange d'un composé protéique en solution, de préférence du collagène natif, du collagène chauffé ou de l'albumine, avec un polysaccharide ou mucopolysaccharide oxydé, de préférence l'amidon oxydé, le dextrane oxydé, ou l'acide hyaluronique oxydé.

La matrice adhésive peut ainsi être préparée, selon un premier mode de réalisation de l'invention, à partir d'un mélange de polyaldehyde 25 et de collagène chauffé, dans un rapport en poids de 1 :10 à 1 :160, de préférence de 1 :15 à 1 :50, avec une concentration finale en collagène chauffé de 4 à 16%, de préférence de 4 à 13% en poids. La température de la solution de polysaccharide est de préférence comprise entre +1°C et +30°C et celle de la solution de collagène chauffé à une valeur permettant 30 sa fluidification, soit entre +37°C et +50°C.

La température du mélange adhésif est comprise de préférence entre +35°C et +41°C. Le temps de réaction du mélange peut être ajusté en fonction du pH du collagène chauffé, variant entre 6,5 et 7,5. Un temps

court de polymérisation, inférieur à 1 minute, peut être obtenu à pH 7,5 et être progressivement augmenté en acidifiant la solution de collagène chauffé jusqu'à pH 6,5.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la matrice adhésive est préparée à partir d'un mélange de polyaldéhyde oxydé et de collagène natif dans un rapport en poids de 1 :10 à 1 :50, de préférence de 1 :10 à 1 :30, avec une concentration finale en collagène de 1 à 5%, de préférence de 2 à 4%. La température de la solution de polysaccharide oxydé est de préférence comprise entre +1°C et +30°C et celle de la solution de collagène natif entre +18°C et +37°C. La température du mélange adhésif est comprise de préférence entre +18°C et +37°C. Le temps de réaction du mélange peut être ajusté en fonction du pH du collagène, entre 6,5 et 7,5 et de la température du mélange. Le temps de polymérisation augmente en diminuant le pH et/ou la température du mélange.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la matrice adhésive est préparée à partir d'un mélange de polymère hydrophile activé en poudre et de collagène chauffé en solution, dans un rapport en poids de 1 :50 à 1 :1, de préférence entre 1 :10 à 1 :1, avec une concentration finale de collagène chauffé de 4 à 20 %, de préférence entre 10 et 18 %. La température de la solution de collagène chauffé est comprise entre +37 et +50°C et le pH de la solution de collagène chauffé peut varier de 6,9 à 9,0, suivant le temps de réticulation souhaité, de moins d'une minute à plusieurs dizaines de minutes. La température du mélange adhésif résultant est comprise de préférence entre +35 et +41°C.

Selon encore un autre mode de réalisation, on peut utiliser un mélange de polyaldéhyde oxydé et d'albumine de 1 :4.

Selon un mode de réalisation de l'invention, la matrice adhésive peut être préparée à partir de protéines ayant subi une coupure oxydative.

Dans ce cas, on peut mettre en œuvre un traitement par l'acide périodique ou l'un de ses sels, de préférence le périodate de sodium, selon un procédé connu en soi.

Le collagène est particulièrement préféré aux fins de l'invention et peut être de tout type indiqué précédemment. Les préférences indiquées ci-dessus s'appliquent également dans ce cas.

La modification par coupure oxydative du collagène est décrite
5 dans le brevet US 4 931 546.

Ce traitement provoque des coupures dans certains constituants du collagène, l'hydroxylysine et les sucres et crée ainsi des sites réactifs (groupes aldéhydes) sans en provoquer la réticulation tant que le pH de la solution de collagène reste acide.

10 Le collagène oxydé peut être conservé sous forme lyophilisée, à une température de +4°C à +25°C.

Selon ce mode de réalisation, l'agent de polymérisation/réticulation est alors formé d'un tampon à pH légèrement alcalin pour permettre la réticulation du mélange, à pH neutre.

15 Selon l'invention, la matrice adhésive peut ainsi être obtenue par mélange de collagène oxydé sous forme déshydratée avec un tampon en solution, la solution pouvant elle-même résulter de la dissolution préalable d'un tampon sous forme déshydratée dans l'eau.

20 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, on peut utiliser pour la préparation de la matrice adhésive des protéines modifiées par un agent acylant ou sulfonant.

Les protéines indiquées précédemment ainsi que leurs préférences s'appliquent également à ce mode de réalisation.

25 L'agent de polymérisation/réticulation est également dans ce cas un tampon de pH légèrement alcalin à neutre, de préférence compris entre 6,0 et 9,0, plus préférentiellement entre 8,0 et 8,5.

30 La matrice adhésive est obtenue par un procédé similaire à celui indiqué précédemment en mélangeant les protéines à groupe acylant ou sulfonant avec la solution tampon pour que la réaction d'acylation ou de sulfonation puisse se produire en conduisant à la matrice adhésive.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention où la matrice adhésive est à base de colle de fibrine, les colles actuellement disponibles sur le marché, notamment celles vendues sous les noms « Tissucol® » ou

« Tisseel® » commercialisées par Baxter, « Beriplast® » commercialisée par Centéon, peuvent être utilisées aux fins de l'invention.

Il s'agit d'une solution concentrée de fibrinogène (70-140 mg/ml) contenant du facteur XIII et éventuellement de la fibronectine.

5 L'agent de polymérisation/réticulation consiste, dans ce cas, en une solution de thrombine (4-100 U.I) pouvant éventuellement être additionnée de collagène.

10 Conformément à l'invention, quel que soit le type de matrice adhésive choisi, la mousse adhésive est préparée lors de la formation de la matrice adhésive.

15 Lorsque celle-ci résulte du mélange de deux constituants de base (composé protéique - agent de polymérisation/réticulation), notamment dans les cas précités, ce mélange est réalisé extemporanément et avant son application sur les tissus. Lors de cette opération, un gaz est introduit par tout procédé connu de l'homme de l'art.

Le gaz peut être introduit notamment lors du mélange des constituants, ou directement dans le mélange préalablement formé (c'est-à-dire dans le matériau fluide de matrice protéique adhésive).

20 Selon un autre mode de mise en oeuvre de l'invention, on peut prévoir, de manière moins préférée, de réaliser le mélange des deux constituants de base *in situ*, c'est-à-dire l'application d'une mousse de composé protéique préalablement formée puis l'application subséquente, notamment par spray, de l'agent de polymérisation/réticulation nécessaire.

25 Le gaz utilisé aux fins de l'invention peut consister en de l'air ou en l'un ou plusieurs de ses composants, par exemple azote, oxygène, gaz carbonique.

Les gaz préférés sont l'air, le dioxyde de carbone et l'azote.

Il peut s'agir d'un gaz ou d'un mélange de gaz (désignés ci-après par le terme général « gaz »).

30 Conformément à l'invention, le gaz utilisé pour la formation de la mousse adhésive peut être associé, de manière préférée, à l'un des constituants de base pour la formation de la matrice adhésive, le cas échéant au composé protéique polymérisable/réticulable et/ou à l'agent de

polymérisation/réticulation, et/ou apporté indépendamment de l'un de ces constituants.

Le terme « associé » désigne le cas où le gaz est simplement contenu dans le même récipient que le constituant de la matrice adhésive (phases poudre/gaz ou liquide/gaz) comme le cas où le gaz est mélangé à l'agent de polymérisation/réticulation qui est par exemple sous forme pulvérulente ou lyophilisée.

Lorsque le gaz est associé à l'un des composants pour la matrice adhésive, la mousse est formée lors du mélange desdits composants pour l'obtention de la matrice adhésive.

Le gaz peut aussi être apporté indépendamment seul ou associé à un véhicule qui est non toxique, biocompatible et biodégradable et qui est mélangé avec la matrice adhésive et ses éléments constitutifs au moment de la préparation de la mousse adhésive.

Il peut s'agir d'un composé protéique tel que celui mis en œuvre pour la formation de la matrice adhésive. Toutefois, dans ce cas, la quantité de composé protéique servant de véhicule est telle qu'il ne peut permettre la formation de la matrice adhésive à lui seul.

Le véhicule peut renforcer ou compléter l'activité de la mousse ou présenter une activité biologique. Il peut en particulier constituer parallèlement un véhicule pour une (des) substance(s) biologiquement active(s) comme indiqué ci-après.

Dans ce cas, le mélange pour la formation de la matrice adhésive peut être préalablement réalisé (pour conduire au matériau de matrice adhésive) puis le gaz éventuellement associé à un véhicule tel que décrit précédemment, est alors introduit dans la matrice adhésive déjà en cours de formation.

L'agent de polymérisation/réticulation et/ou le véhicule contenant le gaz se présente de préférence sous forme déshydratée, en particulier lyophilisée.

En variante, le véhicule peut être, de manière moins préférée, sous forme liquide.

Selon un autre aspect de l'invention, d'autres composants n'interférant pas avec la formation de la mousse peuvent être incorporés.

La mousse adhésive peut ainsi permettre la délivrance de substances biologiquement actives sur le site cible où elle est appliquée.

5 Une grande variété de substances biologiquement actives peut ainsi être mélangée au véhicule. Des exemples de telles substances incluent, mais de façon non limitative : drogues, vitamines, facteurs de croissance, hormones, dérivés stéroïdes, antibiotiques, vaccins, anti-viraux, antifongiques, anti-parasites, anti-tumoraux, anti-cancéreux, 10 toxines, enzymes, inhibiteur d'enzymes, protéines, peptides, composés minéraux (ex. dérivés du zinc, du cuivre, du sélénium, du calcium) neurotransmetteurs, lipoprotéines, glycoprotéines, immuno-modulateurs, immunoglobulines et fragments de ceux-ci, agents de contraste, dérivés d'acides gras, polysaccharides, acides nucléiques (ex. fragments d'ADN, 15 d'ARN) et polynucléotides.

20 Parmi les facteurs de croissance, les facteurs suivants ou leurs gènes correspondants sont particulièrement préférés : facteurs de type EGF (Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), TGF- β Transforming Growth Factor - β incluant les BMP (Bone Morphogenetic Protein), IGF (Insulin Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) VEGF (Vascular Endotheline Growth Factor) ou analogues et dérivés de ces facteurs.

25 Ces substances biologiquement actives peuvent être mélangées en solution avec le véhicule, puis éventuellement déshydratées par tout moyen connu de l'homme de l'art.

Il est possible également de reprendre un véhicule déshydraté dans un volume minimal de solution contenant la(les) substance(s) biologiquement active(s) ou d'ajouter une solution concentrée de cette(ces) substance(s) biologiquement active(s) à un véhicule 30 déshydraté.

Enfin, de façon moins préférée, il est possible également de réaliser une solution aqueuse du véhicule mélangé à une(des) substance(s) biologiquement active(s) avant d'être mélangé au gaz.

Tout procédé connu de l'homme de l'art peut être employé pour réaliser la mousse, consistant simplement à mélanger différents produits et un gaz de manière homogène. Le mélange est réalisé extemporanément avant utilisation pour obtenir une mousse adhésive 5 prête à l'emploi.

A cet effet, on peut utiliser les kits qui font l'objet de la présente invention.

Les constituants nécessaires à la formation de la mousse sont de préférence contenus, séparément, dans des seringues, la mousse étant 10 obtenue par transfert en va-et-vient du contenu d'une seringue dans l'autre jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.

La mousse recueillie dans une seringue unique peut ensuite être appliquée au site désiré.

A cet effet, on peut utiliser un kit tel que celui décrit dans la 15 demande WO 98/15299 pour la préparation d'une colle à base de collagène et de polyaldéhyde macromoléculaire.

On rappelle que ce kit peut se présenter sous la forme de deux seringues contenant respectivement le composant collagénique et le polyaldéhyde.

20 Les seringues sont fixées à un dispositif de maintien équipé de moyens de mélange conçus pour pouvoir mélanger extemporanément leur contenu de manière homogène, après avoir réchauffé la seringue de collagène à la température appropriée comprise entre 37°C et 50°C selon la fluidité recherchée.

25 Le composé protéique et l'agent de polymérisation/réticulation sont conditionnés sous une des formes décrites ci-dessus.

La quantité de gaz nécessaire est présente également dans l'une des seringues ou partagée dans chacune d'elles de sorte que le gaz est introduit au moment de la formation du matériau de matrice adhésive par 30 mélange des constituants.

En variante, la quantité de gaz nécessaire éventuellement associée à un véhicule comme décrit ci-dessus, peut provenir d'une autre seringue, auquel cas il est introduit dans le matériau de matrice adhésive en cours

de formation par exemple par polymérisation/réticulation, après mélange des constituants de base, ce pré-mélange formant le matériau de matrice adhésive pouvant lui-même être obtenu à l'aide du kit selon la demande WO 98/15299.

5 Lorsqu'il est mélangé à un véhicule, éventuellement combiné à une(des) substance(s) biologiquement active(s), le gaz représente de préférence au minimum 50 % du volume total de la préparation, et de façon plus préférée, 90 % du volume total.

10 Le mélange se fait de préférence en incorporant un volume de gaz représentant 25 à 90% du volume total de la mousse, de préférence de 40 à 75%.

15 Ce mélange se fait par ailleurs à une température favorisant l'incorporation du gaz dans la colle biologique. Cette température est de préférence physiologique, de façon plus préférée comprise entre 18°C et 41°C.

Le cas échéant, ce mélange se fait au tout début de la réticulation, de préférence lorsque la viscosité initiale du mélange est la plus faible.

20 Les mousses obtenues conformément à l'invention présentent des propriétés adhésives satisfaisantes pour une utilisation en chirurgie et/ou en thérapeutique, comparables à celles des colles biologiques connues à base desquelles elles sont réalisées.

Elles doivent être utilisées aussitôt, dans les cinq premières minutes de la préparation.

25 Selon les éléments constitutifs de la matrice adhésive et son mode d'obtention, on peut de manière connue contrôler le temps de polymérisation/réticulation pour permettre la formation de la mousse et son application au site désiré.

30 La mousse adhésive objet de la présente invention est appliquée immédiatement après sa formation lorsqu'elle est encore en cours de polymérisation/réticulation.

Elle est applicable par des procédés connus de l'homme de l'art. Elle est de préférence injectable, à travers des seringues, des cathéters,

des canules ou tout autre matériel équivalent permettant un écoulement aisément de la mousse. Notamment, pour des dispositifs cylindriques, le diamètre intérieur peut être compris entre 0,1 à 2 mm. Le système d'injection peut comporter un applicateur dont la forme est 5 particulièrement bien adaptée à l'utilisation souhaitée.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention, la mousse peut être formée *in situ* par application subséquente des constituants nécessaires comme indiqué précédemment.

La mousse peut perdre son caractère collant après 10 polymérisation/réticulation, en permettant une application sélective et précise sur les tissus cibles sans coller les tissus non désirés, voisins du site d'intervention.

La vitesse de prise en masse de la matrice adhésive dans la structure en mousse n'est pas affectée par l'introduction du gaz.

15 La mousse adhésive selon l'invention est non toxique et est parfaitement bien tolérée par l'organisme hôte, tout en étant plus élastique que les colles connues.

La densité de la mousse finale est variable selon la quantité de gaz introduite et l'application envisagée.

20 Elle est caractérisée par la présence de pores d'un diamètre compris généralement entre 50 et 200 microns.

Cette porosité confère au produit des propriétés remarquables vis-25 à-vis des plaquettes sanguines qui peuvent y adhérer plus rapidement grâce à la grande surface de contact extérieure. Il se forme un agrégat de plaquettes activées qui sécrètent les facteurs de coagulation nécessaires à l'hémostase. La matrice adhésive acquiert ainsi grâce à cette porosité des propriétés hémostatiques qui permettent d'arrêter des saignements par l'action conjuguée de l'étanchement mécanique de la plaie et de l'activation plaquettaire au contact du sang.

30 Cette porosité confère à la matrice adhésive une grande élasticité qui en fait un produit de choix pour étancher les plaies du poumon et

stopper les fuites d'air tout en réalisant l'hémostase locale après exérèse d'une tumeur.

La porosité du matériau adhésif facilite sa colonisation cellulaire, sa biodégradation et sa transformation en tissu cicatriciel tout en évitant la 5 formation d'adhérences postopératoires avec les organes adjacents à la plaie.

Les dépôts de mousse sur les tissus vivants sont notamment plus faciles à visualiser grâce à leur structure microporeuse particulière et leur opacité.

10 Grâce à sa faible densité, elle peut être appliquée avec une grande précision sur les tissus, sans connaître les problèmes de coulure habituellement rencontrés avec les colles liquides connues ou de dispersion par les gaz propulseurs des spray.

15 Sa fluidité initiale permet son injection à l'aide de seringues et son utilisation par laparoscopie à l'aide de canules et cathéters adaptés. Elle peut être étalée facilement à l'aide d'une spatule ou d'un pinceau par badigeonnage en chirurgie ouverte comme en laparoscopie.

20 Cet adhésif tissulaire poreux est donc particulièrement indiqué pour réaliser l'hémostase des plaies vasculaires ou tissulaires, chirurgicales ou traumatiques, les protéger et en faciliter la cicatrisation en évitant la formation d'adhérences postopératoires.

25 La mousse adhésive selon l'invention peut être mise en œuvre, de façon non limitative, pour prévenir ou arrêter le saignement de plaies vasculaires ou tissulaires, pour lier des tissus biologiques, y compris des tissus vivants, entre eux ou à un biomatériau implanté, pour la cicatrisation de plaies chirurgicales ou chroniques, la protection ou l'étanchéité de sutures, la prévention de la formation d'adhérences post-opératoires, la délivrance de substances biologiquement actives notamment avec des médicaments pour une application locale, le comblement de cavités 30 tissulaires (os, cartilage, lésions cutanées ...).

L'invention a donc également pour objet les procédés de traitements chirurgicaux ou médicaux comprenant la mise en place, en un

site approprié de l'organisme, par une voie d'abord convenable, d'une quantité de mousse selon l'invention, efficace pour adhérer sur le site et provoquer l'effet recherché.

L'invention fournit ainsi un procédé de protection ou de liaison de tissus biologiques, y compris des tissus vivants, entre eux ou à un biomatériau implanté présentant des fonctions réactives vis-à-vis de l'un des constituants de la matrice adhésive, comprenant le fait de mélanger les constituants (constituants de la matrice adhésive et gaz) nécessaires à la formation de la mousse, simultanément ou successivement comme indiqué ci-dessus.

On applique ensuite rapidement la mousse fluide résultante, c'est-à-dire en moins de 3 minutes, pendant la polymérisation/réticulation de la matrice adhésive, sur lesdits tissus et/ou ledit biomatériau à une température comprise entre 20° et 41°C, puis on laisse polymériser/réticuler l'ensemble.

Le mélange préalable à l'application peut être réalisé avec le kit décrit précédemment.

Le temps de polymérisation/réticulation peut être ajusté en fonction des constituants de la matrice adhésive et de leur conservation, d'une manière connue en soi en faisant varier le pH, les concentrations, la température.

Le temps de résorption in vivo peut également être ajusté notamment en modifiant chimiquement les constituants de base de la matrice adhésive, comme cela est connu dans la technique ou en contrôlant la concentration en agent de polymérisation/réticulation.

Selon la composition de la matrice adhésive, ce temps peut varier de quelques jours à plusieurs mois.

Selon les applications, le biomatériau implanté consiste en la mousse adhésive elle-même qui est alors utilisée seule.

Dans d'autres cas, il peut s'agir de fixer un biomatériaux présentant par exemple des fonctions aminées, réactives vis-à-vis du polyaldehyde constitutif de la matrice adhésive.

5 Pour d'autres applications, notamment la prévention des adhésions post-opératoires, la mousse adhésive selon l'invention peut être utilisée seule ou être intimement liée à un film à base de collagène, pour former un matériau bicomposite.

Il peut s'agir d'un film collagénique tel que décrit dans WO 98/34656.

10 Le collagène mis en oeuvre pour former le film correspond à celui indiqué précédemment pour l'obtention de la mousse. Le collagène chauffé est préféré.

15 Le film collagénique peut comprendre en outre un additif hydrophile, de préférence chimiquement non réactif vis-à-vis du collagène, c'est-à-dire qui n'est pas susceptible de réagir avec le collagène présent, notamment qui ne forme pas de liaisons covalentes avec celui-ci lors de la réticulation.

L'additif hydrophile consiste de préférence en du polyéthylèneglycol.

20 La préparation du matériau bicomposite proprement dite est réalisée par l'assemblage de la couche formant film et de la mousse adhésive en cours de formation ou une fois formée, c'est-à-dire après mélange des constituants nécessaires.

25 L'assemblage comporte le coulage de la solution collagénique, destinée à réaliser le film, sur un support sensiblement plan adéquat, en répartissant celle-ci uniformément.

Le support est inerte en ce qu'il ne réagit pas avec les composants précités et n'intervient pas dans le processus de réticulation.

30 Il est de préférence hydrophobe, par exemple en PVC ou polystyrène.

Cependant, ce support peut également être constitué d'un matériau pelliculable qui restera faiblement adhérent et qui pourra ensuite être séparé au moment de l'utilisation chirurgicale.

Ce support peut encore être lui-même constitué d'un film, par exemple de collagène séché, sur lequel on coule la solution, ou encore d'une couche de gel de matériau collagénique à un état de gélification nettement plus avancé.

5 La densité de la couche mince appliquée est de préférence comprise entre 0,1 et 0,3 g/cm².

Le coulage de cette solution collagénique est réalisé à une température avantageusement comprise entre 4 et 30°C, de préférence entre 18 et 25°C.

10 On laisse cette solution se gélifier et on applique sur ladite solution en cours de gélification, la mousse préparée comme indiqué précédemment. En d'autres termes, on dépose la couche de mousse poreuse sur le gel, l'application se poursuivant par simple gravité ou, éventuellement par une légère compression insuffisante pour provoquer 15 un tassement sensible de la mousse.

Le moment auquel on applique la mousse poreuse sur la solution en cours de gélification est tel que le gel est encore mou et laisse pénétrer celle-ci sur une distance qui est avantageusement de l'ordre de 0,05 à 2 mm, de préférence de l'ordre de 0,1 à 0,5 mm.

20 En général, lorsque la solution qui se gélifie est à une température comprise entre 4 et 30°C, la couche de mousse poreuse est appliquée entre 5 et 30 minutes après la répartition de la solution sur la surface qui la reçoit.

25 On laisse sécher ou on lyophilise l'ensemble pour obtenir le matériau bicomposite selon l'invention.

La polymérisation/réticulation de la matrice adhésive peut s'effectuer ou s'achever, le cas échéant pendant le séchage du matériau bicomposite.

30 Ce séchage peut être obtenu à une température comprise entre 4 et 30°C, de préférence entre 18 et 25°C.

On peut réaliser le séchage du matériau dans un flux d'air stérile, si nécessaire.

Après séchage, le matériau bicomposite selon l'invention peut être séparé de son support. En variante, il peut comprendre ou incorporer un film ou une couche de matériau collagénique sur lequel la solution collagénique a été coulée.

5 Le matériau bicomposite selon l'invention est stable à température ambiante et reste stable pendant un temps suffisant pour sa manipulation à des températures pouvant aller jusqu'à 37-40°C.

L'épaisseur du film collagénique est de préférence inférieure à 100 µm, et plus préférentiellement comprise entre 30 et 75 µm.

10 L'épaisseur de la mousse est de préférence comprise entre 0,2 cm et 1,5 cm, plus préférentiellement encore entre 0,3 cm et 1,2 cm.

Un tel matériau bicouche présente un ensemble de qualités d'hémostase, d'anti-adhérences post-opératoires et de bio-dégradabilité particulièrement surprenantes.

15 Le matériau collagénique bicomposite selon l'invention est particulièrement adapté à la prévention d'adhérences post-opératoires, en particulier sur des plaies hémorragiques, du fait de la prévention des adhérences par le film, de la bonne adhésion du matériau composite sur de telles plaies et de l'absence de sang à l'interface.

20 Outre leurs propriétés d'hémostase et de prévention d'adhérences post-opératoires, le matériau collagénique relevant de la présente invention facilite la cicatrisation, à cause de sa structure composite, associant une couche très poreuse de mousse à un film collagénique.

25 La partie poreuse du matériau est facilement colonisable par les cellules environnantes. Le film protège la cicatrisation en cours pendant quelques jours grâce à ses propriétés d'étanchéité aux bactéries et microorganismes.

30 Le pouvoir de prévention des adhérences par le film du matériau est également renforcé par l'accélération de la cicatrisation de la plaie par la couche de mousse du matériau.

Selon l'invention, le matériau collagénique bicomposite est ainsi utile pour l'hémostase et la prévention des adhérences post-opératoires sur des plaies saignantes tout en facilitant la cicatrisation.

En outre, l'additif hydrophile macromoléculaire est éliminé par diffusion à travers le matériau collagénique, en quelques jours, matériau dont le gonflement favorise la dégradation du film collagénique en moins d'un mois.

Le matériau bicomposite selon l'invention peut également être utilisé pour favoriser la cicatrisation. Sa structure poreuse très ouverte permet une colonisation cellulaire rapide. Le film permet, quant à lui, d'isoler la partie poreuse pour la rendre accessible à des cellules spécifiques.

A titre d'exemple, des fibroblastes peuvent être cultivés dans la partie poreuse du matériau, *in vitro*, et des cellules épithéliales peuvent être cultivées sur le film en réalisant deux compartiments provisoirement séparés.

L'invention va être décrite plus en détails à l'aide des exemples donnés ci-après à titre indicatif et non limitatif.

20

EXEMPLE 1 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive associant du collagène chauffé et de l'amidon oxydé (colle GAO)

Préparation de l'amidon oxydé :

Une solution d'amidon soluble est préparée, à la concentration de 20 %, à la température de 75 °C, jusqu'à obtenir une solution parfaitement homogène, puis est dilué au 1/2. Elle est ensuite pré-filtrée et filtrée sur une membrane de porosité 0,22 µm.

Le pH de l'amidon est ajusté, alors, à pH 3,0-3,2 et la concentration de l'amidon à 6 %. On ajoute, ensuite, à la solution d'amidon oxydé du métaperiodate de sodium, à la concentration finale de 0,36 M, à température ambiante. Après 2 heures de traitement, la solution est

dialysée avec une membrane de seuil de coupure allant de 5 à 10 kDa, contre de l'eau déminéralisée ultra-filtrée. La dialyse est poursuivie jusqu'à l'élimination totale des produits dialysables de la réaction d'oxydation et des réactifs ainsi que des dérivés iodés, formés pendant la réaction.

5 Ensuite, la solution d'amidon oxydé est ajustée, en concentration, à la valeur souhaitée, entre 1 à 3 %. Elle est pré-filtrée et filtrée stérilement sur membrane de porosité 0,22 µm.

Le produit est stable pendant au moins un an, à une température de +4 à +25 °C, à l'abri de l'air.

10 Pour la réalisation d'une mousse adhésive, la solution d'amidon oxydé peut être conditionnée en seringues.

La solution d'amidon oxydé, conditionnée en seringues ou en flacons, peut être également lyophilisée dans des conditions stériles et conservée à une température de +4 à +25°C, à l'abri de l'air.

15 La mise en solution ultérieure de l'amidon oxydé lyophilisé permet de préparer, si nécessaire, des solutions d'amidon oxydé plus concentrées pouvant atteindre 3 à 30 %.

Préparation du collagène chauffé :

20 Le collagène utilisé est de source connue de l'homme de l'art. De type I bovin, il peut être acido-soluble ou solubilisé par digestion à la pepsine. D'origine de placenta humain, il peut être préparé par extraction à la pepsine, selon le procédé décrit dans le brevet EP-A-0 214 035.

25 On obtient par exemple un mélange des types I et III. Celui-ci peut être ensuite éventuellement utilisé pour séparer le type I et/ou le type III. Le collagène peut être aussi préparé par les techniques de recombinaison génétique.

30 On prépare une solution acide de collagène à une concentration de 4 à 16 % par addition progressive d'une poudre de collagène acide dans l'eau, à une température de 42 °C. Très rapidement, après 2 à 5 minutes d'agitation, dès que la fluidité le permet, la solution est neutralisée avec une solution molaire de soude, à un pH variant de 6,5 à 7,5.

Après neutralisation, la température de la solution de collagène est ajustée à +60 °C pour permettre sa stérilisation par filtration sur membrane de porosité 0,22 µm, à la suite de pré-filtrations.

5 Pour une utilisation en kit notamment comme décrit dans la demande WO 98/15299, le collagène est ensuite réparti dans des seringues de manière stérile et est conservé à une température comprise entre +4 et +25 °C, tout en étant stable pendant au moins un an.

10 Dans une variante, la solution de collagène chauffé est additionnée d'amidon à 1 % ou d'autres agents protecteurs vis à vis des radiations ionisantes. L'ensemble est filtré à une température de 42°C sur membrane de porosité 0,22 microns et réparti en seringues qui peuvent être stérilisées par irradiation gamma, en final à une dose de 5 à 30 kilogreys

Réalisation de la mousse adhésive GAO

15 On prend une seringue chauffante de 5 ml, remplie avec 2 ml de collagène chauffé à la concentration de 16 % et enveloppée par un film résistant équipé d'un thermostat permettant de maintenir la température du collagène entre +44 et +50°C. On prépare également une seringue de 5 ml contenant 2,5 ml d'air et 0,5ml d'amidon oxydé.

20 On mélange, ensuite, le contenu de ces deux seringues raccordées par un simple connecteur, en chassant alternativement totalement le contenu de l'une dans l'autre, 10 à 20 fois jusqu'à obtenir une mousse adhésive complètement homogène.

25 Selon une autre variante de réalisation de la mousse adhésive, on prend une seringue chauffante de 2,5 ml, remplie avec 2 ml de collagène chauffé à la concentration de 16 % et enveloppée par un film résistant équipé d'un thermostat permettant de maintenir la température du collagène entre +44 et +50°C. On prépare d'un autre côté une seringue contenant 0,5 ml d'amidon oxydé. Ces deux seringues sont assemblées 30 en un kit tel que décrit dans la demande de brevet WO 98/15299. Elles sont réunies par un ensemble connecteur / mélangeur dont la fonction est d'obtenir un gel adhésif parfaitement homogène. Le contenu du kit est

transféré dans une seringue vide de 5 ml, à l'aide d'un simple raccord. En parallèle, on prépare une seringue de 5 ml contenant 2,5 ml d'air.

On mélange, ensuite, le contenu de ces deux seringues comme décrit plus haut.

5 Selon une autre variante il est possible de préparer une mousse adhésive de densité moitié de la précédente. Pour cela, on assemble un kit pour 'colle' biologique, en utilisant une seringue de 2,5 ml remplie avec 2 ml de collagène chauffé à la concentration de 16 % et une seringue contenant 0,5 ml d'amidon oxydé. Le contenu de ce kit est déversé dans 10 une seringue de 10 ml. On prépare d'un autre côté une seringue de 10 ml renfermant 7,5 ml d'air.

On mélange, ensuite, le contenu des deux seringues suivant le procédé décrit ci-dessus.

15 EXEMPLE 2 : Mousse constituée d'une matrice adhésive préparée à partir de « colle GAO » et de collagène natif.

Préparation du collagène natif

On prépare une solution de collagène à 3 % dans de l'eau ultrafiltrée déminéralisée. On ajoute ensuite une solution de phosphate disodique 0,22 M, pour obtenir une concentration finale de 20 mM. On 20 homogénéise la suspension de collagène avec un agitateur à pale défloculeuse, puis on ajuste son pH à 7,4-7,5, avec une solution concentrée d'acide chlorhydrique.

La suspension de collagène neutralisé est, ensuite, diluée avec de 25 l'eau ultrafiltrée déminéralisée pour atteindre une concentration en collagène de 1,8 % et en phosphate de 13 mM. Elle est laissée au repos, pendant une nuit, pour avoir une fibrillation complète du collagène.

Le lendemain, la suspension de collagène est centrifugée à 10000-30 15000 G, pour concentrer le précipité de collagène, qui est homogénéisé, par suite, avec un agitateur à pale défloculeuse. Deux grammes de précipité de collagène à 2 %, en poids, sont répartis dans des seringues

de 5 ml qui sont lyophilisées, dans des conditions connues de l'homme de l'art.

Après la lyophilisation, on introduit le piston des seringues de collagène, sans comprimer le collagène. On conditionne ces seringues 5 dans un double emballage étanche qui sont stérilisées par gamma-irradiation à une dose de 25 à 35 Kgy.

Deux autres variantes principales sont applicables pour la préparation de cette poudre de collagène natif stérile.

- a) la suspension de collagène précipité à 2 % est additionnée de 10 1 % d'amidon avant lyophilisation, ce qui permet de diminuer les effets hydrolytiques de l'irradiation finale stérilisante sur la molécule de collagène.
- b) la suspension de collagène est préparée de manière stérile tout au long du procédé pour éviter l'irradiation finale stérilisante.

15 D'autres variantes de ce procédé sont d'introduire des quantités et des concentrations plus ou moins importantes de collagène.

Préparation des éléments de la « colle GAO »

Les éléments de la colle GAO sont préparés comme décrit dans l'exemple 1 et comprennent une seringue de collagène chauffé à la 20 concentration de 8 % et une seringue d'amidon oxydé à la concentration de 1,5 %.

Réalisation de la mousse adhésive GAO / collagène natif

25 Comme décrit dans l'exemple précédent, on réalise d'abord le mélange du collagène chauffé et de l'amidon oxydé (colle GAO), aux concentrations respectives de 8 et 1,5 %. Pour cela, on peut utiliser un kit tel que décrit dans la demande WO 98/15299 et transférer 2,5 ml de gel, dans une seringue de 5 ml. On peut également utiliser deux seringues de 5 ml raccordées par un simple connecteur, l'une contenant 2 ml de collagène chauffé à 8 % et l'autre 0,5 ml d'amidon oxydé à 1,5 %. Le 30 mélange des deux produits est réalisé en chassant alternativement totalement le contenu de l'une des deux seringues dans l'autre, 5 à 10 fois jusqu'à obtenir un gel complètement homogène.

Le collagène utilisé pour cet exemple est du collagène bovin de type I, extrait de derme de veau, éventuellement solubilisé par digestion à la pepsine et, purifié par des précipitations salines, selon les techniques déjà décrites. On peut utiliser, de la même manière, des collagènes 5 d'autres espèces animales ou d'origine humaine de type I, de type III, ou d'origine recombinante, ou d'autres types ou leur mélange en toutes proportions.

La seringue de collagène lyophilisé est ensuite raccordée avec la seringue de colle GAO mélangée. Les deux produits sont homogénéisés, 10 en commençant par faire passer la colle GAO dans la seringue contenant le collagène lyophilisé, puis en transférant le contenu d'une seringue à l'autre, en poussant tour à tour leurs pistons, 10 à 20 fois, jusqu'à obtenir une mousse homogène.

A partir du moment où l'on prépare la colle GAO, la mousse doit 15 être réalisée et utilisée avant que la matrice adhésive soit entièrement polymérisée pour qu'elle puisse adhérer aux tissus.

EXAMPLE 3 : Mousse constituée d'une matrice adhésive préparée 20 à partir de colle GAO et de collagène natif mélangé au FGF (Fibroblast Growth Factor)

La colle GAO est préparée comme décrit dans l'exemple précédent, à partir de 2 ml de collagène chauffé à 8 % et 0,5 ml d'amidon oxydé à 1,5 %. Elle est transférée dans une seringue de 5 ml.

25 A la seringue de collagène natif, on ajoute 100 à 250 µl d'une solution de FGF humain recombinant.

Puis, on mélange cette seringue de collagène natif à la colle GAO, comme décrit précédemment jusqu'à obtenir une mousse homogène GAO/collagène natif – FGF.

30 Selon une autre variante, on attend un temps d'adsorption du FGF sur le collagène natif, de 5 à 120 minutes, avant de procéder au mélange de la préparation de collagène / FGF à la colle GAO.

Une autre variante de cet exemple consiste à lyophiliser le FGF avec le collagène natif suivant le procédé ci-dessous. On mélange au précipité de collagène une solution de FGF qui est homogénéisé, réparti dans des seringues de 5 ml, à raison de 2 g par seringue, lyophilisé et soit 5 préparé stérilement soit stérilisé par gamma-irradiation. Cette seringue de collagène et FGF lyophilisé est mélangé à 2,5 ml de colle GAO, comme décrit dans l'exemple 2, jusqu'à obtenir une mousse homogène.

La composition de cette mousse adhésive est particulièrement employée pour le comblement de lésions nerveuses, le FGF étant un 10 facteur facilitant la régénération des nerfs.

Dans cet exemple, on peut remplacer le FGF par d'autres facteurs de croissance ou leurs mélanges, possédant des activités équivalentes au FGF.

15 EXEMPLE 4 : Mousse constituée d'une matrice adhésive préparée à partir de colle GAO et de collagène natif mélangé à l'IL-2 (interleukine de type 2)

On reprend l'exemple 3 en remplaçant le FGF ou facteurs équivalents par l'IL-2.

20 Cette mousse adhésive GAO/collagène natif - IL-2 est particulièrement intéressante dans le contrôle de la cancérogenèse et l'inhibition du développement de tumeurs. Elle peut être également préparée avec d'autres produits, seuls ou mélangés qui inhibent le développement de cancers et de tumeurs.

25 EXEMPLE 5 : Mousse constituée d'une matrice adhésive préparée à partir de colle GAO et de collagène natif mélangé à des facteurs de croissance cellulaire ou de régénération tissulaire

Les exemples 3 et 4 peuvent être répétés avec du collagène natif 30 mélangé à tout facteur de croissance cellulaire ou de régénération

tissulaire pour préparer des mousses adhésives actives sur des plaies cutanées, osseuses, cartilagineuses, ...

5 EXEMPLE 6 : Mousse adhésive préparée à partir de collagène en poudre sèche.

Préparation du collagène :

On prépare une solution acide de collagène à une concentration de 2 % par addition progressive d'une poudre de collagène acide dans l'eau, à une température de 20-25 °C. Dès que la solution est parfaitement 10 homogène, le collagène est neutralisé par ajout de phosphate de sodium, à la concentration finale de 10 mM, pour atteindre un pH de 6,5-8. La solution de collagène est ensuite laissée au repos pendant 1 nuit, à 20-25°C, puis le collagène précipité est récupéré par centrifugation. Il est dessalé et déshydraté par une série de lavages acétoniques : dans l'ordre, 15 1 bain acétone/eau, 90/10, m/m, 3 bains acétone/eau, 80/20, m/m et 3 bains acétone 100 %.

Le collagène est ensuite réparti dans un volume de 2,5 ml dans des seringues de 5 ml, à raison de 80-400 mg de collagène sec par seringue.

Le collagène utilisé est de source connue de l'homme de l'art incluant les 20 collagènes recombinants. De type I bovin, il peut être acido-soluble ou solubilisé par digestion à la pepsine. D'origine de placenta humain, il peut être préparé par extraction à la pepsine, selon le procédé décrit dans le brevet EP-A-0,214,035.

25 Le collagène après une filtration stérilisante initiale peut être préparé stérilement tout au long du procédé dans des locaux stériles et avec des équipements appropriés connus de l'homme de l'art.

Dans une variante, le collagène réparti dans une seringue Becton-Dickinson Réf : "STERIFILL" peut être stérilisé par gamma-30 irradiation à la dose de 5 à 35 kilogrey, de préférence en présence d'un agent protecteur vis à vis des effets hydrolytiques des irradiations, tel que

l'amidon. Un volume d'air additionnel est incorporé dans la seringue si nécessaire pour augmenter le volume futur de la mousse.

5 Préparation d'une seringue d'eau distillée ou de tampon physiologique stérile, selon les méthodes habituelles, en utilisant une même seringue Becton-Dickinson. Cette seringue peut contenir aussi un volume d'air complémentaire. D'une manière avantageuse l'une des deux seringues est équipée ou associée avec un système de chauffage permettant une régulation de la température de 30 à 50°C.

10

Préparation de la mousse :

Après chauffage de l'une des deux seringues, celle-ci est connectée avec l'autre seringue à l'aide d'un connecteur de diamètre intérieur voisin de 2 mm, assez large pour éviter le colmatage par des particules et grumeaux initiaux de collagène.

15 Le contenu de la seringue liquide est envoyé dans la seringue contenant la poudre et le mélange est réalisé par transferts successifs, 10 à 20 fois, à une température inférieure à 37°C lorsque l'on veut conserver la structure hélicoïdale du collagène et de 37 à 50°C lorsque l'on veut obtenir 20 une diminution ou une suppression de la structure hélicoïdale.

Lorsque la mousse est homogénéisée, elle est conservée dans l'une des 25 deux seringues (à température tiède ou ambiante suivant la seringue utilisée) avant d'être mélangée avec une seringue stérile contenant l'amidon oxydé, à température ambiante, préparée comme dans les exemples précédents.

Après incorporation de l'amidon oxydé dans la mousse précédente, la mousse finale est à une température inférieure à 40°C, le plus souvent voisine de 37°C, et doit être utilisée dans les cinq minutes suivantes, tant qu'elle est encore suffisamment fluide.

30 La vitesse de réticulation est facilement contrôlable par l'ajustement du pH du collagène utilisé et de sa concentration.

Dans des variantes, la seringue de poudre de collagène ou de la solution aqueuse de reprise peuvent être additionnées de produit(s) biologique(s) apportant des fonctions biologiques complémentaires telles que antibiotiques, anti-inflammatoires, facteurs de croissance etc...

5

EXEMPLE 7 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive associant l'albumine et l'amidon oxydé (colle AAO)

On prépare comme décrit dans l'exemple 1 une solution d'amidon oxydé de 10 à 25 %.

10 Préparation de l'albumine

L'albumine utilisée est de source connue. D'origine humaine ou animale ou issue des techniques de recombinaison génétique.

15 L'albumine est reprise à une concentration de 20 à 50 %, neutralisée à pH 6,5-7,5 avec des solutions concentrées de soude et d'acide chlorhydrique et filtrée stérilement sur membrane de porosité 0,22 µm. 2 ml de cette solution sont ensuite conditionnés dans des seringues de 5 ml.

20 La seringue d'albumine et une seringue contenant 0,5 ml d'amidon oxydé de 10 à 25 % sont assemblées en un kit, suivant le procédé décrit dans l'exemple 1. Le kit est appelé AAO.

Réalisation de la mousse adhésive AAO / collagène natif.

25 Comme décrit dans les exemple précédents, on peut d'abord réaliser le mélange de l'albumine et de l'amidon oxydé, aux concentrations respectives de 20-50 et de 10 à 25 %, sans introduire d'air. Pour cela, on peut utiliser un kit semblable à celui utilisé pour la préparation de la colle GAO de l'exemple 2 et transférer 2,5 ml de gel, dans une seringue de 5 ml.

30 La seringue de colle AAO est ensuite raccordée à une seringue de 5 ml contenant 2,5 ml d'air. Les deux produits sont homogénéisés, en commençant par faire passer l'air dans la seringue contenant la colle AAO, puis en transférant le contenu d'une seringue à l'autre, en poussant

tour à tour leurs pistons, 10 à 20 fois, jusqu'à obtenir une mousse homogène d'un volume de 5 ml.

On peut également utiliser deux seringues de 5 ml raccordées par un simple connecteur, l'une contenant 2 ml d'albumine à 20-50 % et 5 l'autre 0,5 ml d'amidon oxydé de 10 à 25 % et 2,5 ml d'air. Le mélange des deux produits est réalisé en chassant alternativement totalement le contenu de l'une des deux seringues dans l'autre, 5 à 10 fois jusqu'à obtenir une mousse complètement homogène.

10 A partir du moment où l'on prépare la colle AAO, la mousse doit être réalisée et utilisée avant que la matrice adhésive soit entièrement polymérisée pour qu'elle puisse adhérer aux tissus.

15 EXEMPLE 8 : Mousse adhésive préparée à partir d'albumine déshydratée et d'amidon oxydé en solution.

- Préparation de l'albumine

0,4 à 1,25 g d'albumine en poudre sont conditionnés de manière stérile dans une seringue Becton-Dickinson de 5 ml réf : "STERIFILL"

20 - Préparation d'une seringue de 2 ml d'eau distillée ou de solution physiologique PBS associée à un système de chauffage qui permet de porter la température du liquide entre 37 et 45°C.

Les deux seringues sont ensuite connectées bout à bout à l'aide d'un raccord de 1 à 2 mm de diamètre.

25 On mélange ensuite le contenu des deux seringues par transferts successifs de l'une dans l'autre. Après 10 à 20 transferts, la mousse homogène d'albumine est recueillie dans l'une des deux seringues.

30 Celle-ci est ensuite connectée à une seringue contenant 0,5 ml d'amidon oxydé à 6 % et après un mélange par transferts successifs d'une seringue dans l'autre, on peut appliquer la mousse protéique adhésive sur la plaie à traiter.

EXEMPLE 9 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive associant l'albumine et des dérivés de polyéthylènes glycols portant des groupes électrophiles activés réactifs vis-à-vis des amines.

5

L'albumine est reprise à une concentration de 20 à 50 %, neutralisée à pH 6,5-9 comme décrit dans l'exemple 7 ou 8. 2 ml de cette solution sont ensuite conditionnés dans des seringues de 5 ml.

10 Parmi les PEG électrophiles activés, on peut utiliser indifféremment, seul ou mélangés en toutes proportions, le SPA-PEG (succinimidyl propionate PEG), le SCM-PEG (Succinimidyl ester of carboxymethylated PEG) et le BTC-PEG (Benzotriazole carbonate of PEG) de poids moléculaire supérieur à 1000 Da, dérivés de PEG, produits commercialisés par Shearwater Polymers. On peut également utiliser le 15 PEG-SS2 (Disuccinimidyl succinate PEG), synthétisé comme décrit dans la demande de brevet WO 96/03159 (Minnesota Mining and Manufacturing Company). On conditionne 40 à 500 mg de PEG activé sous forme déshydratée par seringue de 5 ml.

20

Réalisation de la mousse adhésive.

On réalise le mélange de l'albumine et des PEG activés en transférant la totalité du contenu de la seringue d'albumine dans celle du PEG, puis en chassant entièrement le contenu de l'une des deux seringues dans l'autre, 5 à 10 fois jusqu'à obtenir un gel complètement 25 homogène de 5 ml.

A partir du moment où l'on prépare la colle associant l'albumine et les dérivés électrophiles de PEG activé, la mousse doit être réalisée et utilisée avant que la colle soit entièrement polymérisée pour qu'elle puisse adhérer aux tissus.

30 La vitesse de polymérisation et donc le temps disponible pour utiliser le produit est réglé par le pH du mélange. Plus le pH est acide, plus la réaction est lente et plus long est le temps disponible.

EXEMPLE 10 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive associant l'albumine et des dérivés de PEG activés réactifs vis-à-vis des sulfhydryles.

5

L'albumine est reprise à une concentration de 20 à 50 %, neutralisée à pH 6,5-9 comme décrit dans les exemples précédents. 2 ml de cette solution sont ensuite conditionnés dans des seringues de 5 ml.

Parmi les PEG activés réactifs vis-à-vis des sulfhydryles, on peut 10 utiliser indifféremment, seul ou mélangés, en toutes proportions, le VS-PEG (vinyl sulfone PEG), le MAL-PEG (Maléimide PEG) et le OPSS-PEG (orthopyridyl-disulfide PEG) de poids moléculaire supérieur à 1000 Da, dérivés de PEG, produits commercialisés par Shearwater Polymers. On conditionne 40 à 500 mg de PEG activé et déshydraté par seringue de 2 15 ml.

La mousse adhésive est ensuite réalisée comme décrit dans l'exemple 9.

20 EXEMPLE 11 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive associant le collagène chauffé et des dérivés de polyéthylènes glycols portant des groupes électrophiles activés réactifs vis-à-vis des amines.

On reprend l'exemple 9 en remplaçant l'albumine par le collagène 25 chauffé, préparé comme décrit dans l'exemple 1, à la concentration de 10-20 %, à pH 6,5-9 et en conditionnant deux fois moins de PEG activé et déshydraté par seringue de 5 ml, soit 20-250 mg de PEG.

30 EXEMPLE 12 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive associant le collagène chauffé et des dérivés PEG activés réactifs vis-à-vis des sulfhydryles.

On reprend l'exemple 10 en remplaçant l'albumine par le collagène chauffé, préparé comme décrit dans l'exemple 1, à la concentration de 10-20 %, à pH 6,5-9 et en conditionnant deux fois moins de PEG activé et déshydraté par seringue de 5 ml, soit 20-250 mg de PEG.

5

EXEMPLE 13 : Mousse adhésive constituée d'une matrice adhésive préparée à partir d'une colle de fibrine et de gel d'agarose.

Préparation du gel d'agarose (véhicule)

10 On reprend en solution de l'agarose, à la concentration finale de 0,5-5 %, dans de l'eau déminéralisée apyrogène, à une température comprise entre 75 et 100 °C, puis on ajuste le pH de cette solution à pH 7,5-9 avec un tampon phosphate concentré pour obtenir une concentration finale en phosphate de 10-20 mM. On transfère 2 ml de 15 cette solution, par seringue de 5 ml. Cette solution est ensuite lyophilisée, dans des conditions connues de l'homme de l'art.

20 Dans une autre variante, la solution d'agarose est réalisée dans de l'eau déminéralisée apyrogène, tamponnée avec 10-20 mM de borax à un pH 7,5-9 ou avec un mélange – 1:1, mol/mol – de borax et de phosphate, à une concentration finale de 10-20 mM.

Après la lyophilisation, on introduit le piston dans les seringues, sans comprimer l'agarose. On conditionne ces seringues dans un double emballage étanche qui sont stérilisées par gamma-irradiation à une dose de 25 à 35 KGy.

25 Une autre variante de ce procédé est de filtrer stérilement la solution d'agarose, à chaud – c'est-à-dire dès que la viscosité de la solution est suffisamment basse pour permettre la filtration stérilisante de la solution –, après l'ajustement de son pH à 7,5-9 comme indiqué ci-dessus, sur membranes de porosité 0,22 à 0,45 µm. Cette solution est 30 ensuite répartie stérilement dans des seringues de 5 ml, à raison de 2 ml par seringue, et lyophilisée. Après la lyophilisation, on introduit le piston dans les seringues, sans comprimer l'agarose. On conditionne ces seringues dans un double emballage étanche. Toutes les opérations

effectuées, après la filtration stérilisante, sont réalisées dans des conditions stériles connues de l'homme de l'art.

Réalisation de la mousse adhésive colle de fibrine / agarose

On réalise d'abord extemporanément la colle de fibrine. Toutes les 5 colles de fibrine du commerce peuvent convenir. Il peut s'agir par exemple d'une solution de TISSUCOL® contenant le fibrinogène. 2 ml de solution de colle de fibrine préparée extemporanément sont transférés dans une seringue de 5 ml et chauffés à 40°C.

La seringue d'agarose lyophilisé est ensuite raccordée avec la 10 seringue de colle de fibrine. Les deux produits sont homogénéisés, en commençant par faire passer la colle de fibrine dans la seringue contenant l'agarose lyophilisé, puis en transférant le contenu d'une seringue à l'autre, en poussant tour à tour leurs pistons, 10 à 20 fois, jusqu'à obtenir une mousse homogène.

15 A partir du moment où l'on prépare la colle de fibrine, la mousse doit être réalisée et utilisée avant que le fibrinogène soit entièrement transformé en fibrine.

EXEMPLE 14 : Mousse adhésive constituée d'une matrice 20 adhésive préparée à partir de colle de fibrine, d'agarose et d'un antibiotique.

On reprend l'exemple 11 en ajoutant à 2 ml de solution d'agarose avant qu'elle soit lyophilisée, 0,25-2,5 mg de vancomycine, un antibiotique 25 efficace contre les bactéries gram-positives, notamment *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, les deux agents principaux d'infection de greffes dans la chirurgie vasculaire.

Cette formulation est utilisée pour l'étanchéité de points de sutures d'anastomoses vasculaires.

30 Une variante de cet exemple est d'inclure à la place de la vancomycine d'autres antibiotiques, seuls ou leurs mélanges en toutes proportions.

REVENDICATIONS

1. Mousse protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique, à usage chirurgical et/ou thérapeutique, notamment pour la protection/cicatrisation de plaies tissulaires et pour la liaison de tissus biologiques entre eux ou à un biomatériau implanté, caractérisée en ce qu'elle comprend une matrice protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique renfermant un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques.

10

2. Mousse adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice adhésive est constituée de, ou comprend, un composé protéique au moins partiellement polymérisé/réticulé, qui est non toxique, biocompatible et biodégradable et qui possède des propriétés adhésives, 15 ledit composé protéique étant éventuellement chimiquement modifié.

20 3. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le composé protéique est constitué de, ou comprend, une protéine ou un mélange de protéines choisies parmi le collagène, la gélatine, l'albumine, l'élastine et le fibrinogène, de préférence parmi le collagène et l'albumine.

25 4. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé protéique est constitué de, ou comprend, du collagène.

30 5. Mousse adhésive selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé protéique est constitué de, ou comprend, du collagène natif, du collagène natif chimiquement modifié, notamment par méthylation, par succinylation, par coupure oxydative notamment à l'aide d'acide périodique ou l'un de ses sels, du collagène natif sans télopeptides, du collagène ayant perdu au moins partiellement sa structure hélicoïdale,

constitué majoritairement de chaînes α et dont le poids moléculaire est voisin de 100 kDa, non hydrolysé (collagène chauffé).

6. Mousse adhésive selon la revendication 4, caractérisée en ce
5 que le composé protéique est constitué de, ou comprend, du collagène
chauffé.

7. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à
6, caractérisée en ce que le composé protéique est réticulé avec un
10 polymère réactif de poids moléculaire supérieur à 1000, de préférence
choisi parmi les polyaldéhydes macromoléculaires et les polymères
hydrophiles capables de réagir avec le composé protéique, notamment
vis-à-vis de fonctions amines ou sulfhydryles.

15 8. Mousse adhésive selon la revendication 7, caractérisée en ce
que le polyaldéhyde macromoléculaire est choisi parmi les
polysaccharides ou mucopolysaccharides oxydés, de préférence parmi
l'amidon, le dextrane, l'agarose, la cellulose, la chitine, le chitosane,
l'acide alginique, les glycosaminoglycanes, l'acide hyaluronique et la
20 chondroïtine sulfate, et leurs dérivés ou leurs mélanges, plus
préférentiellement parmi l'amidon, le dextrane et l'acide hyaluronique.

9. Mousse adhésive selon la revendication 8, caractérisée en ce
que le polyaldéhyde macromoléculaire comprend l'amidon oxydé.

25 10. Mousse adhésive selon la revendication 7, caractérisée en ce
que le polymère hydrophile est choisi parmi les dérivés de poly(éthylène)
glycol (PEG), les poly(oxyéthylène), les poly(méthylène glycol), les
poly(triméthylène glycol), les poly(vinylpyrrolidone), les dérivés du PEG
30 étant les plus préférés.

11. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la matrice adhésive est constituée de, ou comprend, du collagène chauffé réticulé avec de l'amidon oxydé.

5 12. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 7 à 9, caractérisée en ce que la matrice adhésive est constituée de, ou comprend, de l'albumine réticulée avec de l'amidon oxydé.

10 13. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 , 7 et 12, caractérisée en ce que la matrice adhésive est constituée de, ou comprend, de l'albumine réticulée avec un polymère réactif.

15 14. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la matrice adhésive est constituée de, ou comprend, une colle de fibrine.

20 15. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que le gaz est choisi parmi l'air, l'azote, l'oxygène et le gaz carbonique ou le mélange d'un ou plusieurs de ces gaz, de préférence parmi l'air, le dioxyde de carbone et l'azote, l'air étant tout particulièrement préféré.

25 16. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que le volume de gaz représente 25 à 90 % du volume total de la mousse, de préférence 40 à 75 %.

17. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que la mousse contient une ou plusieurs substances biologiquement actives.

30 18. Mousse adhésive selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisée en ce qu'elle est intimement liée à un film collagénique.

19. Procédé pour l'obtention d'une mousse protéique adhésive fluide, biocompatible, biorésorbable et non toxique, à usage chirurgical et/ou thérapeutique, notamment pour la protection/cicatrisation de plaies tissulaires et pour la liaison de tissus biologiques entre eux ou à un biomatériau implanté, caractérisé en ce qu'il comprend le fait de mélanger extemporanément, de manière homogène, un composé protéique polymérisable/réticulable et potentiellement adhésif à un agent de polymérisation/réticulation pour former un matériau fluide de matrice protéique adhésive biocompatible, biorésorbable et non toxique et un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques avec ce matériau fluide de matrice protéique adhésive, ou avec un des constituants de base d'un tel matériau solubilisé en milieu aqueux.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le composé protéique sous forme solide, notamment sous forme de fibres ou de poudre sèche, est mélangé extemporanément avec une solution aqueuse tamponnée à l'aide de moyens de chauffage et en ce que l'on amène dans le mélange, l'agent de polymérisation/réticulation.

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 et 20, caractérisé en ce que le composé protéique est tel que défini selon l'une quelconque des revendications 3 à 6.

22. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le composé protéique consiste en, ou comprend, du collagène natif sous forme de solution aqueuse à une concentration comprise entre 1 et 5 %, de préférence 2,5 et 4 % en poids.

23. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le composé protéique consiste en, ou comprend, du collagène chauffé solubilisé en milieu aqueux à une concentration comprise entre 4 et 20 %, de préférence entre 5 et 18 % en poids.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 et 21, caractérisé en ce que le composé protéique consiste en, ou comprend, de l'albumine, solubilisée en milieu aqueux à une concentration comprise entre 20 et 50 %, de préférence 40 à 50 %.

5

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 24, caractérisé en ce que l'agent de polymérisation/réticulation est un polymère réactif tel que défini selon l'une quelconque des revendications 7 à 10.

10

26. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'agent de polymérisation/réticulation est un polyaldéhyde macromoléculaire solubilisé en milieu aqueux à une concentration comprise entre 0,5 et 10% en poids, de préférence entre 1 et 3% en poids.

15

27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 23 et 25 à 26, caractérisé en ce que le composé protéique consiste en, ou comprend, du collagène natif ou du collagène chauffé et l'agent de polymérisation/réticulation est l'amidon oxydé.

20

28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, 23 et 26, 27, caractérisé en ce que la proportion de polyaldéhyde macromoléculaire au collagène chauffé est de 1/10 à 1/160, de préférence de 1/15 à 1/50, la température de mélange étant comprise entre 35°C et 41°C.

25

29. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 22 et 25 à 27, caractérisé en ce que la proportion de polyaldéhyde macromoléculaire au collagène natif est comprise entre 1/10 à 1/50, de préférence 1/10 à 1/30 et la température de mélange est comprise entre 18°C et 37°C.

30

30. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que le composé protéique a été préalablement modifié chimiquement ou par coupure oxydative, notamment par traitement à l'acide périodique ou l'un de ses sels, et en ce que l'agent de polymérisation est formé d'un tampon à pH léger alcalin pour permettre la polymérisation/réticulation du composé protéique à un pH sensiblement neutre.

10 31. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, caractérisé en ce qu'il comprend le fait de mélanger en solution aqueuse du fibrinogène avec de la thrombine.

15 32. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 31, caractérisé en ce que le gaz est choisi parmi l'air, l'azote, l'oxygène et le gaz carbonique ou le mélange d'un ou plusieurs de ces gaz, de préférence parmi l'air, le dioxyde de carbone et l'azote, l'air étant tout particulièrement préféré.

20 33. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 32, caractérisé en ce que le gaz est associé à l'un ou plusieurs des constituants pour la matrice protéique adhésive.

25 34. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 33, caractérisé en ce que le gaz est associé à un véhicule, biocompatible et non toxique, de préférence formé d'un composé protéique selon la revendication 21.

30 35. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 33, caractérisé en ce que le gaz est fourni à l'aide de l'agent de polymérisation/réticulation et/ou du véhicule sous forme pulvérulente ou lyophilisée.

36. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 33, caractérisé en ce que le gaz est fourni à l'aide du composé protéique sous forme pulvérulente ou lyophilisée.

5 37. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 36, caractérisé en ce que le volume de gaz introduit représente 25 à 90 % du volume total de la mousse adhésive, de préférence 40 à 75 %.

10 38. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 37, caractérisé en ce qu'il comprend le fait d'introduire dans le matériau de matrice protéique adhésive une ou plusieurs substances biologiquement actives.

15 39. Procédé selon la revendication 38, caractérisé en ce que la ou les substances biologiquement active(s) est (sont) associée(s) à un véhicule, biocompatible et non toxique, qui est éventuellement le véhicule pour le gaz ou le mélange de gaz.

20 40. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 39, caractérisé en ce que la mousse protéique fluide adhésive est obtenue par transfert en va-et-vient du mélange entre deux seringues.

25 41. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 40, caractérisé en ce que le gaz est introduit dans le matériau de matrice adhésive (matrice en cours de formation).

42. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 40, caractérisé en ce que le gaz est introduit au moment du mélange des constituants pour la formation de la matrice adhésive.

30

43. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 42, caractérisé en ce que le gaz est mélangé avec le matériau de matrice adhésive pour donner une température comprise entre 18°C et 41°C.

44. Kit pour la préparation d'une mousse protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique, à usage chirurgical et/ou thérapeutique, notamment pour la protection/cicatrisation de plaies 5 tissulaires et la liaison de tissus biologiques entre eux ou un biomatériau implanté, caractérisé en ce qu'il comprend un composé protéique polymérisable/réticulable, potentiellement adhésif, solubilisé en milieu aqueux, et un agent de polymérisation/réticulation, pour former une 10 matrice protéique adhésive fluide biocompatible, biorésorbable et non toxique, un gaz ou un mélange de gaz biocompatibles et non toxiques, et des moyens pour mélanger extemporanément les constituants, composé protéique en solution aqueuse et agent de polymérisation/réticulation, pour former la matrice adhésive et ledit gaz ou mélange de gaz.

15 45. Kit selon la revendication 44, caractérisé en ce qu'il comporte un premier récipient contenant le composé protéique potentiellement adhésif sous forme pulvérulente, déshydratée et éventuellement stérilisée, un second récipient contenant une solution aqueuse tamponnée éventuellement stérile, des moyens pour amener un agent de 20 polymérisation/réticulation dans le composé protéique solubilisé et des moyens pour mélanger le contenu des premier et second récipients, et des moyens pour mettre en œuvre un gaz dans ledit mélange et obtenir la mousse.

25 46. Kit selon l'une quelconque des revendications 44 et 45, caractérisé en ce que le composé protéique, l'agent de polymérisation/réticulation et le gaz sont tels que définis selon l'une quelconque des revendications 21 à 39.

30 47. Kit selon la revendication 44, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de deux seringues équipées de moyens de mélange dont l'une des seringues contient le composé protéique en solution aqueuse et l'autre contient l'agent de polymérisation/réticulation.

48. Kit selon l'une quelconque des revendications 44 à 47, caractérisé en ce que le gaz est associé au composé protéique et/ou à l'agent de polymérisation/réticulation.

5

49. Kit selon la revendication 45, caractérisé en ce que lesdits moyens de mélange permettent de faire passer plusieurs fois le mélange d'une seringue à l'autre pour assurer la formation de la mousse à partir du gaz compris dans la seringue contenant le composé protéique pulvérulent.

10

50. Kit selon l'une quelconque des revendications 44 à 48, caractérisé en ce que le gaz est associé à un véhicule biocompatible et non toxique, de préférence formé d'un composé protéique selon la revendication 21.

15

51. Kit selon l'une quelconque des revendications 44 à 48, caractérisé en ce qu'il comprend une troisième seringue contenant le gaz éventuellement associé à un véhicule.

20

52. Kit selon la revendication 51, caractérisé en ce que le véhicule contient en outre une ou plusieurs substances biologiquement actives.

25

53. Kit selon l'une quelconque des revendications 44 à 52, caractérisé en ce que l'agent de polymérisation/réticulation et/ou le véhicule est sous forme lyophilisée.

30

54. Utilisation d'une mousse protéique adhésive fluide selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, pour prévenir ou arrêter le saignement de plaies vasculaires ou tissulaires, pour lier des tissus biologiques, y compris des tissus vivants, entre eux ou à un biomatériau implanté, pour la cicatrisation de plaies chirurgicales ou chroniques, la protection ou l'étanchéité de sutures, la prévention de la formation d'adhérences post-opératoires, la délivrance de substances

biologiquement actives notamment avec des médicaments pour une application locale, le comblement de cavités tissulaires (os, cartilage, lésions cutanées ...).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No

PCT/FR 00/02088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L24/04 A61L15/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L C08J C09J A61F B32B A61K A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 442 655 A (STROETMANN MICHAEL) 17 April 1984 (1984-04-17) column 2, line 54 -column 3, line 16 column 5, line 17 - line 36 column 10, line 45 - line 51 column 12, line 20 - line 34 ---	1-3, 7, 8, 10, 14-21, 25, 31-39, 43-45, 53, 54
X	US 2 584 082 A (FOSTER D. SNELL INC.) 29 January 1952 (1952-01-29) column 1, line 29 - line 51 column 2, line 3 - line 14 column 3, line 25 - line 29 ---	1-3, 15, 19-21, 32, 33, 44

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

28 November 2000

05/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/02088

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 747 420 A (ALBANY INT RESEARCH) 11 December 1996 (1996-12-11) page 2, line 57 -page 3, line 32 page 4, line 6 - line 22 page 4, line 53 -page 5, line 4 ---	1-4, 7, 8, 10, 15, 17
X	CH 674 804 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 31 July 1990 (1990-07-31) abstract page 3, line 45 -page 4, line 5 claims 1-8 ---	1-3, 19, 20, 32, 44
X	US 4 612 332 A (BOCK JAN ET AL) 16 September 1986 (1986-09-16) abstract column 2, line 9 - line 23 column 2, line 42 - line 68 ---	1, 15, 16, 19, 32-37, 41-45
A	FR 2 754 268 A (DEV DES UTILISATIONS DU COLLAG) 10 April 1998 (1998-04-10) cited in the application page 6, line 1 -page 7, line 13 page 8, line 15 -page 9, line 31 page 14, line 14 - line 31 page 16, line 3 - line 11 ---	1-14, 17-31, 40, 44-47, 53, 54
A	WO 98 02098 A (BAXTER INT) 22 January 1998 (1998-01-22) abstract page 5, line 4 -page 6, line 20 page 10, line 3 - line 30 figures 1-4 -----	44-53

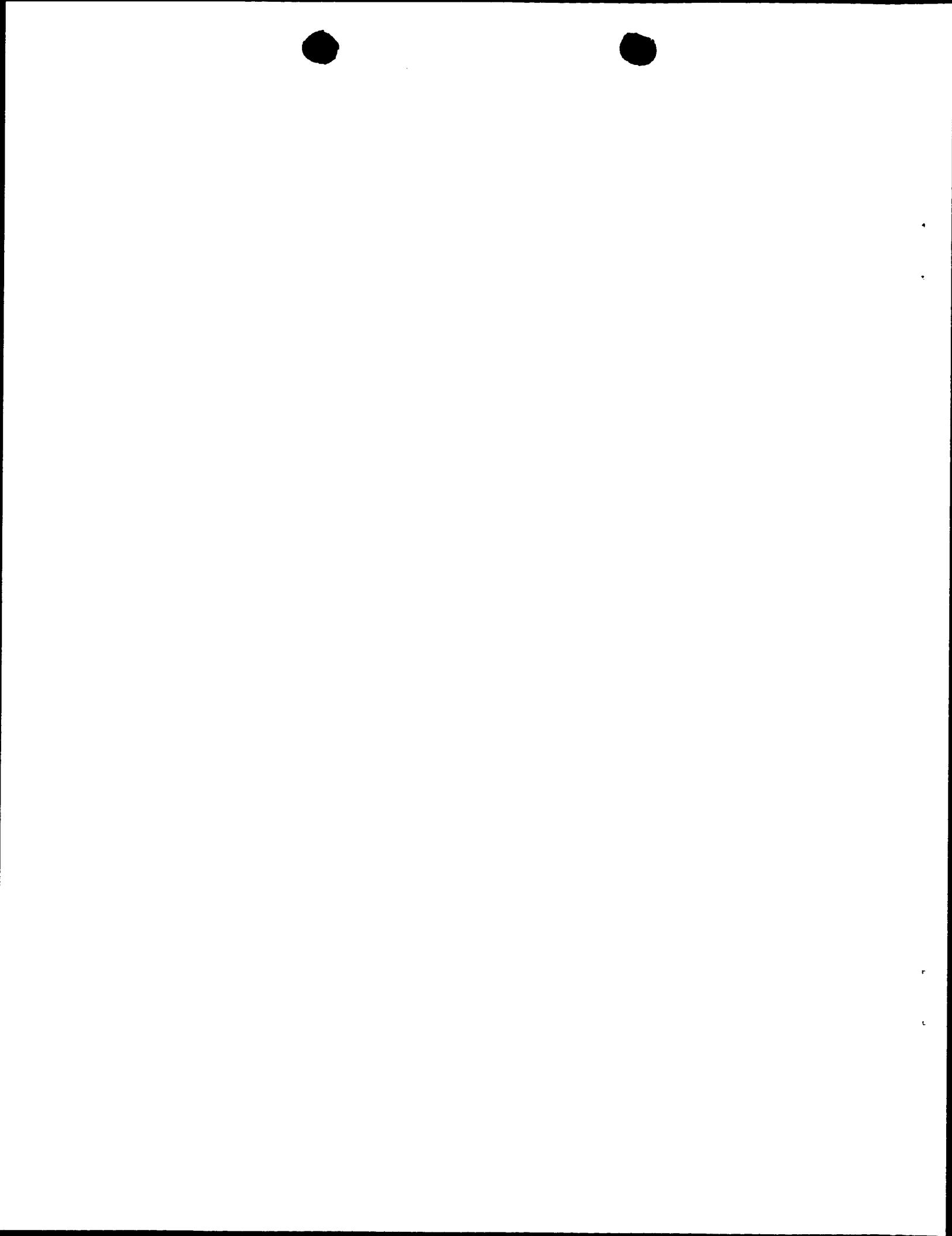
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. Application No

PCT/FR 00/02088

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4442655	A 17-04-1984	EP 0068149 A		05-01-1983
		JP 61178927 A		11-08-1986
		AT 20824 T		15-08-1986
		AT 13810 T		15-07-1985
		DE 3171072 D		25-07-1985
		DE 3175003 D		28-08-1986
		EP 0068047 A		05-01-1983
		EP 0068048 A		05-01-1983
		JP 1018054 B		03-04-1989
		JP 58038216 A		05-03-1983
		JP 1018055 B		03-04-1989
		JP 58038217 A		05-03-1983
		JP 58036545 A		03-03-1983
		JP 61039824 B		05-09-1986
		US 4427650 A		24-01-1984
		US 4427651 A		24-01-1984
US 2584082	A 29-01-1952	NONE		
EP 0747420	A 11-12-1996	AU 708720 B		12-08-1999
		AU 3174195 A		19-12-1996
		BR 9505035 A		21-10-1997
		CA 2164253 A		08-12-1996
		CN 1137540 A		11-12-1996
		FI 953789 A		08-12-1996
		JP 8337674 A		24-12-1996
		NO 953115 A		09-12-1996
		US 5851461 A		22-12-1998
CH 674804	A 31-07-1990	NONE		
US 4612332	A 16-09-1986	NONE		
FR 2754268	A 10-04-1998	FR 2754267 A		10-04-1998
		AU 721494 B		06-07-2000
		AU 4626997 A		05-05-1998
		BR 9706817 A		23-03-1999
		CA 2236306 A		16-04-1998
		EP 0862468 A		09-09-1998
		WO 9815299 A		16-04-1998
		JP 2000503883 T		04-04-2000
WO 9802098	A 22-01-1998	AU 3720097 A		09-02-1998
		EP 0917444 A		26-05-1999



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/02088

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L24/04 A61L15/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61L C08J C09J A61F B32B A61K A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 442 655 A (STROETMANN MICHAEL) 17 avril 1984 (1984-04-17) colonne 2, ligne 54 -colonne 3, ligne 16 colonne 5, ligne 17 - ligne 36 colonne 10, ligne 45 - ligne 51 colonne 12, ligne 20 - ligne 34 ---	1-3, 7, 8, 10, 14-21, 25, 31-39, 43-45, 53, 54
X	US 2 584 082 A (FOSTER D. SNELL INC.) 29 janvier 1952 (1952-01-29) colonne 1, ligne 29 - ligne 51 colonne 2, ligne 3 - ligne 14 colonne 3, ligne 25 - ligne 29 ---	1-3, 15, 19-21, 32, 33, 44

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28 novembre 2000

05/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Menidjel, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02088

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 747 420 A (ALBANY INT RESEARCH) 11 décembre 1996 (1996-12-11) page 2, ligne 57 -page 3, ligne 32 page 4, ligne 6 - ligne 22 page 4, ligne 53 -page 5, ligne 4 ---	1-4, 7, 8, 10, 15, 17
X	CH 674 804 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 31 juillet 1990 (1990-07-31) abrégé page 3, ligne 45 -page 4, ligne 5 revendications 1-8 ---	1-3, 19, 20, 32, 44
X	US 4 612 332 A (BOCK JAN ET AL) 16 septembre 1986 (1986-09-16) abrégé colonne 2, ligne 9 - ligne 23 colonne 2, ligne 42 - ligne 68 ---	1, 15, 16, 19, 32-37, 41-45
A	FR 2 754 268 A (DEV DES UTILISATIONS DU COLLAG) 10 avril 1998 (1998-04-10) cité dans la demande page 6, ligne 1 -page 7, ligne 13 page 8, ligne 15 -page 9, ligne 31 page 14, ligne 14 - ligne 31 page 16, ligne 3 - ligne 11 ---	1-14, 17-31, 40, 44-47, 53, 54
A	WO 98 02098 A (BAXTER INT) 22 janvier 1998 (1998-01-22) abrégé page 5, ligne 4 -page 6, ligne 20 page 10, ligne 3 - ligne 30 figures 1-4 -----	44-53

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 00/02088

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
US 4442655	A 17-04-1984	EP JP AT AT DE DE EP EP JP JP JP JP JP JP JP JP JP US US	0068149 A 61178927 A 20824 T 13810 T 3171072 D 3175003 D 0068047 A 0068048 A 1018054 B 58038216 A 1018055 B 58038217 A 58036545 A 61039824 B 4427650 A 4427651 A	A A T T D D A A B A B A A B A A B A	05-01-1983 11-08-1986 15-08-1986 15-07-1985 25-07-1985 28-08-1986 05-01-1983 05-01-1983 03-04-1989 05-03-1983 03-04-1989 05-03-1983 03-03-1983 05-09-1986 24-01-1984 24-01-1984
US 2584082	A 29-01-1952	AUCUN			
EP 0747420	A 11-12-1996	AU AU BR CA CN FI JP NO US	708720 B 3174195 A 9505035 A 2164253 A 1137540 A 953789 A 8337674 A 953115 A 5851461 A	B A A A A A A A A	12-08-1999 19-12-1996 21-10-1997 08-12-1996 11-12-1996 08-12-1996 24-12-1996 09-12-1996 22-12-1998
CH 674804	A 31-07-1990	AUCUN			
US 4612332	A 16-09-1986	AUCUN			
FR 2754268	A 10-04-1998	FR AU AU BR CA EP WO JP	2754267 A 721494 B 4626997 A 9706817 A 2236306 A 0862468 A 9815299 A 2000503883 T	A B A A A A A T	10-04-1998 06-07-2000 05-05-1998 23-03-1999 16-04-1998 09-09-1998 16-04-1998 04-04-2000
WO 9802098	A 22-01-1998	AU EP	3720097 A 0917444 A	A A	09-02-1998 26-05-1999

